Aus der Klinik für
Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON SULFAMETHAZIN (SULMET^R) UND SULFAMETHOXYPYRAZIN (KELFIZIN^R) NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION AUF VERSCHIEDENE BLUTWERTE VON KLINISCH GESUNDEN KÄLBERN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard Schmidt
aus Asel/Ostfriesland

Berlin 1983
Journal-Nr. 1154

UNIV
LIBRARY
DELL

Aus der Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON SULFAMETHAZIN (SULMET^R) UND SULFAMETHOXYPYRAZIN (KELFIZIN^R) NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION AUF VERSCHIEDENE BLUTWERTE VON KLINISCH GESUNDEN KÄLBERN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard Schmidt
aus Asel/Ostfriesland

Berlin 1983
Journal-Nr. 1154

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Fachbereichssprecher: Prof. Dr. F. Hörchner

Referent: Priv. Doz. Dr. C.C. Merck

Korreferent: Prof. Dr. H. Niepage

Tag der Promotion: 4.11.1983

meiner Frau gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0021

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	7
2.	LITERATURÜBERSICHT	8
2.1	Chemie und Bezeichnung der Sulfonamide	8
2.2	Eiweißbindung, Metabolisierung und Wirkungsmechanismen von Sulfonamiden	9
2.3	Nebenwirkungen von Sulfonamiden	11
2.4	Eigenschaften der beiden Versuchspräparate	15
2.5	Normale Blutwerte beim Kalb	18
2.6	Zusammenstellung der verwendeten Abkürzungen	21
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	22
3.1	Tiermaterial	22
3.2	Methodik	22
3.3	Ergebnisse	25
3.3.1	Mittelwerte der untersuchten Blutparameter	26
3.3.2	Mittlere Differenzen der untersuchten Blutparameter	40
3.3.3	Sulfonamid-Blutkonzentrationen	49
4.	DISKUSSION	51
5.	ZUSAMMENFASSUNG	60
6.	SUMMARY	62
7.	LITERATURVERZEICHNIS	64
8.	TABELLENANHANG	74

1. EINLEITUNG

Als DOMAGK 1932 die antibakterielle Wirkung der Sulfonamide entdeckte, brachte dies in den folgenden Jahren auch für die Tiermedizin einen enormen Fortschritt.

Obwohl gegenwärtig die Entwicklung zahlreicher Antibiotika und anderer Chemotherapeutika im Vordergrund steht, von denen zunehmend größere therapeutische Effekte erhofft werden, haben die Sulfonamide im Laufe von vier Jahrzehnten praktischer Anwendung keineswegs an Bedeutung verloren. Sie haben sich einen festen Platz in der Therapie infektiöser Erkrankungen erobert und sind für den täglichen Einsatz in der tierärztlichen Praxis nicht wegzudenken.

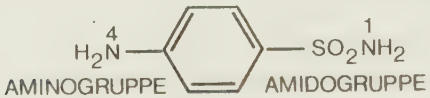
Die pharmazeutische Industrie hat in der Vergangenheit eine Vielzahl von Präparaten mit dem Ziel entwickelt, die Wirksamkeit zu verbessern und die Toxizität zu reduzieren. Trotzdem sind in der Praxis gelegentliche Behandlungsmißerfolge durch Nebenwirkungen zu beobachten, die vielfach mit einer Schädigung bzw. einer Veränderung der Zusammensetzung des Blutes gesehen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, ob bei klinisch gesunden Kälbern nach intravenöser Verabreichung von Sulfonamiden Schadwirkungen im Blut festgestellt werden können, wobei ein altes "klassisches Sulfonamid" mit einem neueren "Langzeitsulfonamid" verglichen wird.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Chemie und Bezeichnung der Sulfonamide

1908 wurden zahlreiche Sulfonamide bei der Entwicklung neuer Azofarbstoffe in den BAYER-Forschungslaboratorien synthetisiert. 1932 entdeckte G. DOMAGK die antibakterielle Wirkung dieser Stoffe bei einem Infektionsmodell an der Maus, wofür er 1939 den Nobelpreis in Medizin erhielt. Aus dieser Versuchsreihe stammt auch das erste therapeutisch einsetzbare Präparat Prontosil (DOMAGK, 1935):



SULFANILAMID

Nachdem das Sulfonamid als antibakteriell wirksamer Metabolit des Prontosils nachgewiesen werden konnte (TREFONEL u.a., 1935), setzte weltweit eine gezielte Synthese von Derivaten dieses Sulfanilamids ein, wobei im Laufe der Jahre etwa 10.000 Sulfonamid-Präparate entwickelt wurden, aber nur etwa 100 davon zur therapeutischen Anwendung kamen (WALTER und HEILMEYER, 1935).

Als Sulfonamide bezeichnet man die vom Sulfanilamid am N_1-(Amidogruppe) oder N_4-(Aminogruppe) Atom durch Substitution abgeleiteten Verbindungen (NORTHEY, 1940).

Die Mehrzahl antibakteriell wirksamer Sulfonamide wird durch N_1-Substitution gewonnen. Die Grundstruktur des Sulfanilamids bleibt bei vielen Präparaten erhalten, ist aber nicht zwingend notwendig. Wichtig ist eine direkte Verbindung des Schwefelatoms mit dem Benzolring, während die para-Stellung der Aminogruppe essentiell für die antibakterielle Wirkung ist (WALTER u. HEILMEYER, 1975).

Eine rein willkürliche, aber mehr praxisbezogene Differenzierung von Sulfonamiden bezieht sich auf die Eliminationshalbwertzeit ($t_{0,5}$). Präparate mit einer Halbwertzeit von unter 15 Stunden werden als Kurz- und Mittelzeitsulfonamide und solche mit einer Halbwertzeit über 15 Stunden als Langzeitsulfonamide bezeichnet (HAPKE, 1980). Diese Klassifizierung der Sulfonamide ist für die Anwendung beim Rind und Kalb nur bedingt anwendbar, da hier die Ausscheidungsgeschwindigkeiten wesentlich größer sind als bei anderen Tierarten. (NIELSEN und RASMUSSEN, 1977)

2.2 Eiweißbindung, Metabolisierung und Wirkungsmechanismus von Sulfonamiden

Ausführliche Literaturübersichten über Eiweißbindung, Metabolisierung und Wirkungsmechanismus von Sulfonamiden sind u.a. in den Arbeiten von KAYSER (1958), QUERNHORST (1958), BENTHIEN (1959), MÜLLING (1959), KRAATZ (1965), SOHN (1966) zu finden. Deshalb soll nachfolgend auch nur eine kurze Übersicht gegeben werden.

In den Arbeiten über die Eiweißbindung von Sulfonamiden wird deutlich, daß sie unterschiedlich stark an

Serumalbumin gebunden sind. Diese Bindung ist sowohl temperatur- als auch konzentrationsabhängig und reversibel. Der eiweißgebundene Sulfonamidanteil wird dabei antibakteriell unwirksam. Eine hohe Eiweißbindungskapazität soll nach WALTER und HEILMEYER (1975) die Diffusion von freiem Sulfonamid durch Membranen beschleunigen. Dieser Effekt führt möglicherweise unter hochdosierten Sulfonamidbehandlungen auch zu einer starken Bindung im Erythrozyten. So beobachteten NEIPP u.a. (1958) am Kaninchen 6 - 8 Stunden nach der Applikation höhere Vollblut- als Plasmawerte und führten dies auf eine starke Penetration der Sulfonamide in die Erythrozyten zurück.

Die Ausscheidung von Sulfonamiden erfolgt durch glomeruläre Filtration über die Nieren. Anschließend erfolgt im unterschiedlichen Maße eine tubuläre Rückresorption, eine Eigenschaft, die besonders die Langzeitsulfonamide kennzeichnet und damit deren lange Verweildauer im Organismus erklärt. Die Rückresorption betrifft aber nicht nur das freie Sulfonamid, sondern auch seine Metaboliten. Damit steigt die Gefahr der direkten Nierenschädigung. Speziell die geringere Löslichkeit von Acetylderivaten kann zu Kristallisationen in den Tubuluszellen führen. Der Kristallisationseffekt ist bei den einzelnen Sulfonamiden sehr unterschiedlich; auch die Fähigkeit zur Bildung von Acetylderivaten ist von Tierart zu Tierart verschieden. So besitzen Rind und Kalb nur eine geringe Fähigkeit zur Koppelung von Sulfonamiden an Essigsäure. Außerdem begünstigt der alkalische Harn des Pflanzenfressers ein besseres Lösungsverhalten von Sulfonamiden und Metaboliten (HAPKE, 1980).

Der Wirkungsmechanismus der Sulfonamide ist nicht in allen Einzelheiten geklärt. Verschiedene Hypothesen gehen dahin, daß die Sulfonamidwirkung eine Verwertung von extrazellulär zugeführter p-Aminobenzoesäure verhindert. Dabei gilt dieser Mechanismus als gutes

Beispiel einer kompetitiven Hemmung (MEYERS u.a., 1975): In Bakterien mit Bedarf an extrazellulärer p-Aminobenzoesäure konkurriert das Sulfonamid um das aktive Zentrum eines Enzymes, das bei der Folsäuresynthese benötigt wird. Entsteht aufgrund dieser kompetitiven Hemmung ein Mangel an essentieller Folsäure bei der Synthese von Purinen, wird das Wachstum der Mikroorganismen gehemmt, da die Sulfonamide zu unwirksamen Folsäureanalogen metabolisiert werden. Entsprechend erstreckt sich die bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide für viele Präparate gleichmäßig sowohl auf zahlreiche grampositive als auch einige gramnegative Bakterien (WALTER und HEILMEYER, 1975). FREY (1975) gibt der Theorie, daß Bakterien bei der Synthese von Folsäure das Sulfonamid anstelle der p-Aminobenzoesäure einbauen eine höhere Wahrscheinlichkeit, da diese auch für die Sulfonamidempfindlichkeit von einigen Pilzen und Virusarten zutreffen würde.

Durch Kombinationen von Sulfonamiden mit Trimethoprim ist bei sulfonamidempfindlichen Keimen eine synergistische Wirkungssteigerung nachzuweisen, bei sulfonamidresistenten Stämmen hingegen nicht (FASSMANN, 1971).

Die Anwendung der Sulfonamide ist auf Grund der Entwicklung anderer antibakterieller Wirkstoffe zurückgegangen. Parallel dazu ist auch, mit einer gewissen Zeitverzögerung, der Anteil resistenter Bakterienstämme rückläufig, wobei die erworbene mutagene Resistenz nur selten reversibel ist (WALTER und HEILMEYER, 1975).

2.3 Nebenwirkungen von Sulfonamiden

Berichte über Nebenwirkungen von Sulfonamiden sind zahlreich, wobei offensichtlich die älteren Kurzzeitsulfonamide stärkere Veränderungen erzeugen als die neueren Langzeitpräparate.

In der Humanmedizin ist eine Zuordnung der Nebenwirkungen in allergische und nichtallergische Reaktionen üb-

lich, in der Veterinärmedizin wird von verschiedenen Autoren (GARNER, 1968; CLARKE und CLARKE, 1975; BEVILL und HUBER, 1977) empfohlen, nach dem akuten und chronischen Verlauf der Reaktionen zu unterscheiden.

So geben WALTER und HEILMEYER (1975) Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen, Blutdyskrasien, Myokarditis, Hepatitis, Arthralgien, Periarteriitis nodosa, Enzephalopathien, Photosensibilität als mögliche allergische Reaktionen beim Menschen an, während sie als nichtallergische Reaktionen Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Verwirrtheit, Psychosen, periphere Neuritiden, Nierenschäden-Hämaturie, Oligurie, Anurie-Ödeme, Sehstörungen, Hypothrombinämie, hämolytische Anämie und Zyanose nennen.

Ähnliche Symptome können auch bei den Haustieren beobachtet werden. Sie treten selten auf und dann überwiegend als Folge oraler und vor allem intravenöser Überdosierungen (HAPKE, 1975; ROSENBERGER, 1978).

Akut auftretende Unverträglichkeitsreaktionen beim Rind werden nach ROSENBERGER (1978) nach intravenöser Infusion insbesondere einer schädlichen Beeinflussung des zentralen Nervensystems zugeschrieben und äußern sich unter anderem in einem schockartig auftretenden, innerhalb von 15 Minuten bis 12 Stunden wieder abklingenden Zustand mit Erregbarkeit, Blindheit, Anlehnen, Taumeln, Zittern, Ataxien der Nachhand oder klonisch-tonischen Krämpfen, kollapsähnlichem Niedergehen und vorübergehender Bewußtlosigkeit. Oral verabreichte Gaben - zu hoch dosiert oder über einen längeren Zeitraum zugeführt - können mitunter zu Abgeschlagenheit, Freßunlust, Indigestion, Verstopfung oder Durchfall, Milchrückgang, Muskelschwäche, Inkoordination, ausnahmsweise auch zu Fieber und Urtikaria, sowie zu den bereits oben ge-

schilderten nervösen Symptomen führen. Auch BENTZ (1982) sieht im Falle einer akuten Intoxikation Symptome des Nervensystems im Vordergrund. Als mögliche Sensibilisierungsreaktionen können Exantheme, Fieber und Asthma beobachtet werden.

Bei Kälbern kam es nach intravenöser Injektion von 150 g/kg KGW Bromosulfamethazin zu Exitationen und Ataxien (STOWE u.a., 1958). BEVILL und HUBER (1977) berichten über Schwächeanfälle, Ataxien und Niederbrechen bei Kälbern nach intravenöser Injektion von 140 mg Sulfabromethazin/kg KGW.

STABLEFORTH und HIGNETT (1942) stellten beim Pferd nach oraler sowie subcutaner Applikation von Sulfanilamid Freßunlust und Apathie fest. Auch SINELL (1954) konnte nach oraler Applikation von Supronal^{R} (100-150 mg/kg KGW), einem Kombinationspräparat aus Morbadal und Sulfamerazin, beim Pferd Appetitlosigkeit und Durchfall beobachten.

Chronische Sulfonamidintoxikationen bei Haustieren zeigen sich bei den älteren Präparaten vornehmlich in Störungen und Versagen der Nierenfunktion durch Ablagerung von Sulfonamidkristallen. Daneben können direkte Schädigungen von Blut und blutbildendem Gewebe zu gefährlichen Komplikationen führen (DETWEILER und SCHEIDY, 1953; BEVILL und HUBER, 1977). In einer Zusammenfassung über toxische Reaktionen bei der Sulfonamidtherapie von Haustieren berichten GRATZL (1958) und VÖLKER (1950) des weiteren über Störungen des Magen- und Darmtrakts, über Hautreaktionen, Leberschädigungen und Degenerationen am Nervensystem.

SAUTTER und HOYT (1957) berichten über eine Nierenblockade beim Bullen nach viertägiger Behandlung mit 200 mg/kg KGW Sulfadiazin. THORP und SHIGLEY (1942) be-

obachteten schwere Nephritiden und Harnstoffvergiftungen bei Kälbern unter hoher oraler Sulfaguanidintherapie (im Mittel 250 mg/kg KGW an 4 Tagen). Im Anschluß an Verlegungen von Nierenkanälchen durch Kristallbildung werden häufig Hämaturie und Proteinurie, danach Oligurie und Anurie festgestellt (CLARKE und CLARKE, 1975; ROSENBERGER, 1978). Herbivoren scheinen dabei auf Grund des alkalischen Harns weniger gefährdet zu sein als Carnivoren.

Schädigungen des Blutes durch Sulfonamideinwirkung werden nach MARKOFF (1943) in reversible Störungen, wie Methämoglobin-, Metalbumin-, Sulfhämoglobinbildung, Zyanose und Porphyrie, sowie in irreversible Störungen der Erythropoese und Leukopoese unterteilt. BENTZ (1982) führt als mögliche Schädigung des Blutes eine Granulozytopenie, eine Methämoglobin- und Sulfhämoglobinbildung, eine Zyanose, eine Trombopenie und eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit an.

Bei Kälbern, die Sulfapyridin (66 mg/kg KGW an 5 - 6 Tagen) erhielten, konnte FARQUHARSON (1942) eine vorübergehende Agranulozytose mit milder Anämie feststellen. MÜLLING u.a. (1965) beobachteten nach Applikation von Sulfamethylphenazol bei 9 Rindern (50-100 mg/kg KGW) einen deutlichen Anstieg der Leukozytengesamtzahl. Auch KRAATZ (1965) führt die von ihm beobachtete Erhöhung der Leukozytenzahl bei 8 Rindern auf die Applikation dieses Präparates zurück. DEHRMANN (1962) konnte in Versuchen mit Sulfamethoxypyridazin bei Kälbern (50-150 mg/kg KGW an 3 Tagen) keine nennenswerten Veränderungen am roten und weißen Blutbild nachweisen, ebensowenig wie BENTHIEN (1959), der die Wirkung von Sulfamethazin bei Kälbern und Schweinen (100-150 mg/kg KGW an 2 - 3 Tagen) untersuchte. MÜLLING (1959) stellte unter Sulfamethazineinwirkung beim Rind (100 mg/kg KGW) eine leichte Erhö-

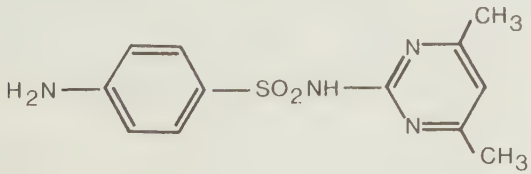
hung der Leukozytenwerte fest. Ebenso führten HEIDRICH und MÜLLING (1960) den Anstieg der Leukozytenwerte in ihren Untersuchungen auf die Applikation dieses Präparates zurück.

LÜDECKE (1965) beobachtete nach intravenöser Applikation von Sulfamethylphenazol beim Pferd (am 1. Tag 100 mg, am 2. und 3. Tag je 50 mg/kg KGW) einen vorübergehenden Abfall der Hämoglobinwerte.

NORDSTOGA u.a. (1970) sahen bei Aleuten-Nerzen nach Sulfadimidintherapie (100 - 300 mg/kg KGW bis zu 9 Tagen) punktförmige Blutungen und Leberdegenerationen. Die Ursachen des hämorrhagischen Syndroms beim Geflügel vermuteten DAVIS und KENDALL (1953) in einer Natriumsulfachinoxalinbehandlung mit einer Dosis von mehr als 1% der Futterration an 6 Tagen bei 2 - 3 Wochen alten Küken und konnten Blutungen in Leber und Brustmuskulatur diagnostizieren. SANGER u.a. (1956) führten Fälle des hämorrhagischen Syndroms auf eine Arzneimittelallergie zurück. GYLSTORFF und TETTENBORN (1966) beobachteten nach Sulfaquinoxalintherapie bei 30 Wochen alten Legehennen (25 mg/Tier an 6 Tagen) neben totalem Fehlen von Granulozytenvorstufen im Knochenmark starke Anämien und Agranulozytosen.

2.4 Eigenschaften der beiden Versuchspräparate

Sulfamethazin (Sulmet ^{R}) ist 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin mit der Strukturformel:



(SCHNELLER u.a., 1948)

Summelformel : $C_{12}H_{14}N_4O_2S$

Mol.-Gew. : 278,33

Sulfamethazin ist ein weißes Pulver, geschmacklos, mit amphoteren Eigenschaften und als Na-Salz gut wasserlöslich.

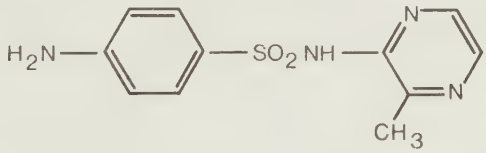
Erste Untersuchungen über Sulmet ^{R} beschäftigten sich überwiegend mit Blutkonzentrationsbestimmungen (SCHEIDY und TILLSON, 1947; SCHRÖDER u.a., 1949; KAYSER, 1958; BENTHIEN, 1959; MÜLLING, 1959) mit dem Ziel der Ermittlung des "therapeutischen Mindestblutspiegels".

Sulfamethazin erweist sich bei Anwendung am Kalb nach Interpretation neuerer Arbeiten von MÜLLING und HENNING (1971) sowie BERGER (1973) als Kurzzeitsulfonamid. ROSENBERGER (1978) gibt an, daß beim Kalb im allgemeinen ein wirksamer Blutspiegel von 5 mg/dl freies Sulfonamid als ausreichend angenommen wird, während MÜLLING (1982) einen Sulfonamidspiegel von 2 - 3 mg/dl als ausreichend wirksam ansieht.

Des weiteren befassen sich zahlreiche Publikationen mit der Anwendung von Sulmet ^{R} bei Infektionskrankheiten verschiedener Tierarten (FRANCIS, 1947; HAYES und WRIGHT, 1949; MÜLLING und BENTHIEN, 1962; REHM und RIEDER, 1964). Im Ergebnis ist festzustellen, daß mit Initialdosen von 70-100 mg/kg KGW ein Mindestblutspiegel von 4-6 mg/100 ml für 24 Stunden erreicht wird. Die Nachdosierungsvorschläge liegen im Bereich von 50-100 mg/kg KGW pro Tag. BEVILL und HUBER (1977) gibt eine Eliminationshalbwertzeit von 5 Stunden für Sulfamethazin bei Rind und Schaf an.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde dieses Chemotherapeutikum wegen relativ hoher Applikationsmengen und der schnellen Ausscheidung von länger wirkenden und höher konzentrierten Präparaten verdrängt. Erst in jüngerer Zeit scheint es wieder vermehrt zum Einsatz zu kommen, vermutlich auch aus Gründen der Rückstandsproblematik.

Kelfizin ^{R} ist 2-Sulfanilamid-3-methoxypyrazin und wird in der Literatur allgemein unter der Kurzbezeichnung Sulfamethoxypyrazin geführt.



(WALTER und HEILMEYER, 1975)

Strukturformel: $C_{11}H_{12}O_3N_4S$

Mol.-Gew. : 280,30

Sulfamethoxypyrazin (Kelfizin^{R}) ist ein weißes, mikrokristallines Pulver, fast geruchslos und wasserunlöslich. Das zur Anwendung kommende Na-Salz besitzt ein Wasserlösungsvermögen von 100 mg/ml bei Raumtemperatur; im physiologischen Bereich ist die Löslichkeit ebenfalls hoch (GASPARINI, 1971).

Nach Auswertung der Untersuchungen von FAUSTINI und VAGHI (1962) sowie CURCIO und TORRITI (1972) ist Kelfizin ^{R} beim Kalb ein Mittel- bis Langzeitsulfonamid.

Die Halbwertzeit ($t_{0,5}$) für das Kalb beträgt bei einer Dosis von 150 mg/kg KGW nach oraler Applikation 10,64 Stunden, bei einer Dosierung von 75 mg/kg KGW nach intravenöser Applikation 8,09 Stunden (laut Angaben des Herstellers FARMITALIA, Milano).

Kelfizin ^{R} ist gekennzeichnet durch ein breites Wirkungsspektrum (BOSTEDT u.a., 1974) sowie eine hohe Verteilungs- und Resorptionsgeschwindigkeit (CURCIO und TORRITI, 1972).

BOSTEDT u.a. (1974) berichten über erfolgreiche klinische Erfahrungen mit Kelfizin^{R} bei Kälbern (30-75 mg/kg KGW/Tag), die an Infektionen der Atemwege oder des Nabels erkrankt waren. Nach ein- bis dreitägiger Behandlung konnte eine Heilung oder nachhaltige Besserung der Krankheitssymptome erzielt werden.

2.5 Normale Blutwerte beim Kalb

Da im Rahmen dieser Arbeit der Einfluß der beiden unter 2.4 beschriebenen Sulfonamide auf die Blutwerte geprüft werden soll, erscheint es zweckmäßig, auch kurz auf die Blutwerte einzugehen, die beim klinisch gesunden Kalb zu erwarten sind.

Es gibt nur wenige Zusammenstellungen von "normalen" Blutwerten des Kalbes, die als Vergleichswerte in der Forschung und in der Praxis dienen könnten. Der Grund dafür liegt vermutlich darin, daß die Blutwerte des Kalbes in den ersten Lebenswochen erheblichen physiologischen Veränderungen unterworfen sind. Dies wird dokumentiert durch eine Vielzahl von Publikationen, wobei insbesondere die Arbeiten von HOLMAN (1956) und GREATOREX (1954, 1957) zu nennen sind, die sich speziell mit dem

Blutbild des Kalbes - jedoch nichteuropäischer Rassen - in den ersten Lebenstagen und -wochen beschäftigten.

Im deutschsprachigen Raum dienen als Vergleichswerte vor allem die seit 1976 von der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft veröffentlichten physiologischen Blutwerte, vielfach auch als "Gießener Tabelle" bezeichnet (Tab. 1).

Tab. 1: Zusammenstellung physiologischer Blutwerte beim Kalb (DVG Arbeitswerte Gießen, 1976)

Parameter		$\bar{x}_a$	Bereich+
R	(10^{12}/l)	7.0	(4.6 - 9.7)
Hb	(g/dl)	11.5	(8.5 - 13.5)
Ht	(%)	33.0	(22 - 44)
W	(10^9/l)	7.0	(4.0 - 12.0)
Eo	(%)	5	(1 - 10)
Ba	(%)	0.5	(0 - 1)
N st	(%)	0 - 2	
N sg	(%)	35	(25 - 45)
Ly	(%)	55	(45 - 65)
Mo	(%)	5	(2 - 8)
Ha	(mg/dl)	26	(15 - 40)
Ew	(g/dl)	5.3	(3.9 - 6.7)

+ keine näheren Angaben über die Streubereiche

Zeichenerklärung s.u. 2.6 (S. 21)

1980 hat POMSEL hämatologische Normalwerte vom Kalb in Abhängigkeit vom Alter zusammengestellt, die sich auf eine umfangreiche Literaturauswertung beziehen (Tab. 2).

Tab. 2: Mittlere hämatologische Werte (Standardabweichungen) klinisch gesunder Kälber in Abhängigkeit vom Alter (POMSEL, 1980)

Blutparameter	$\bar{x}_a$ (s)					
	Alter der Kälber					
	Tage		Wochen		Monate	
	2	4	1	2	1	2
R (10^{12}/l)	7.98 (1.45)	7.29 (1.05)	7.20 (1.28)	7,95 (1.23)	7.84 (1.45)	8.45 (1.29)
Hb (g/dl)	11.54 (1.11)	10.75 (1.21)	11.11 (1.49)	11.26 (0.98)	10.21 (1.43)	9.45 (1.65)
Ht ((%)	36.8 (2.8)	33.0 (3.2)	34.4 (2.9)	36.2 (3.0)	33.7 (5.0)	29.2 (5.0)
W (10^9/l)	10.80 (3.03)	9.07 (1.27)	8.28 (1.39)	8.82 (1.21)	8.28 (1.58)	8.01 (1.92)
Eo (%)	0.36 (0.63)	0.99 (0.65)	0.40 (0.52)	0.38 (0.84)	0.70 (0.78)	1.09 (0.94)
N (%)	59.93 (9.82)	46.51 (6.90)	40.99 (10.11)	41.80 (6.04)	33.09 (6.16)	27.27 (5.71)
Ly (%)	34.93 (9.65)	44.46 (6.45)	52.29 (10.07)	57.00 (5.40)	62.37 (6.59)	67.68 (6.60)
Mo (%)	3.76 (2.37)	6.80 (3.28)	5.78 (2.71)	1.69 (2.53)	3.51 (2.99)	3.97 (2.31)

Zeichenerklärung s.u. 2.6 (S. 21)

2.6 Zusammenstellung der verwendeten Abkürzungen

Ba	Basophile (% oder 10^9/l Blut)
dl	Deziliter
Eo	Eosinophile (% oder 10^9/l Blut)
Ew	Eiweiß (g/dl Blut)
fl	Femtoliter (10^{-15}l)
g	Gramm
h (Std)	Stunde
Ha	Harnstoff (mg/dl Blut)
Hb	Hämoglobin (g/dl Blut)
Ht	Hämotokrit (%)
l	Liter
K	Kelfizin^R
K-Gruppen	Zusammenfassung der Versuchsgruppen 1,3 und 5
KGW	Körpergewicht
KTR	Kontrollgruppe
Ly	Lymphozyten (% oder 10^9/l Blut)
MCHC	mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (g/dl R)
MCV	mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen (fl)
Mo	Monozyten (% oder 10^9/l Blut)
n	Anzahl der untersuchten Tiere
N	Neutrophile (% oder 10^9/l Blut)
N sg	segmentkernige Neutrophile (% oder 10^9/l Blut)
N st	stabkernige Neutrophile (% oder 10^9/l Blut)
pg	Pikogramm (10^{-12}g)
R (Ery)	Erythrozyten (10^{12}/l Blut)
s	Standardabweichung
S	Sulmet^R
S-Gruppen	Zusammenfassung der Versuchsgruppen 2, 4 und 6
Sulf.	Sulfonamid (mg/dl Blut)
T	Tag
W (Leu)	Leukozyten (10^9/l Blut)
$\bar{x}_a$	arithmetischer Mittelwert

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Tiermaterial

Die Versuche wurden an insgesamt 35 (♀ 16 und ♂ 19) klinisch gesunden Kälbern der Rasse "Deutsche Schwarzbunte" durchgeführt, wobei je fünf Tiere eine Versuchsgruppe bildeten. Die Untersuchungen begannen zwischen dem 5. und 7. Lebenstag eines jeden Kalbes und dauerten 14 bzw. 23 Tage. Die Körpergewichte der Kälber lagen am Tage der ersten Untersuchung zwischen 30.5 und 50.0 kg, der Mittelwert betrug 40.4 kg. Die gesamte Versuchszeit erstreckte sich über zwei Jahre, wobei aus Gründen der Vergleichbarkeit versucht wurde, die jeweiligen Untersuchungszeiträume von Versuchstieren einer Gruppe über alle Jahreszeiten etwa gleichmäßig zu verteilen.

Alle Kälber wurden während des gesamten Versuches ausschließlich mit Vollmilch getränkt. Die täglich verabreichten Vollmilchrationen, verteilt auf Morgen- und Abendtränke, erfolgten nach folgendem Fütterungsschema:

Lebenstag/ -woche	1. und 2. Tag	3. - 7. Tag	2. Wo.	3. Wo.	4. Wo.
Tränke (l)	1,5	2,5	4	6	8

3.2 Methodik

Zur Anwendung kamen folgende Sulfonamidpräparate:

Präparat	Wirkstoff	Konzentration	Hersteller
Sulmet^{R}	Sulfamethazin	25%ige Lösung	CYANAMID
Keltizin^{R}	Sulfamethoxa-pyrazin	30%ige Lösung	FARMITALIA

(nähere Angaben zu den Präparaten s. 2.4).

Gruppeneinteilung und Dosierung:

Versuchs-gruppe	Präparat	Dosis mg/kg KGW	Anzahl der Tiere
1	Sulmet	1x100	5
2	Kelfizin	1x40	5
3	Sulmet	1x200	5
4	Kelfizin	1x80	5
5	Sulmet	5x100	5
6	Kelfizin	5x40	5
Kontrolltiere	-	-	5

Die Versuche begannen jeweils um 8 Uhr direkt vor der Morgentränke mit einer Blutentnahme aus der V. jugularis zur Bestimmung der Leerwerte (O-Werte). Danach wurde über die Blutentnahmekanüle das Sulfonamid intravenös appliziert, wobei die Injektion etwa 30 bis 45 Sekunden dauerte. Die Kälber der Gruppen 1 bis 4 erhielten eine einmalige Injektion, während bei den Tieren der Gruppe 5 und 6 die Sulfonamidapplikationen an fünf aufeinander folgenden Tagen unmittelbar nach der morgendlichen Blutentnahme fortgesetzt wurden.

Die weiteren Blutentnahmen erfolgten stets und in allen Gruppen am O.Tag um 14 Uhr, in der Kontrollgruppe und in den Gruppen 1 - 4 vom 1. - 9. Tage sowie am 13., 16., 20. und 23. Tage um 8 Uhr und in den Gruppen 5 und 6 durchgehend vom 1. bis 14. Tage jeweils um 8 Uhr.

Die einzelnen Blutparameter wurden unmittelbar nach der Blutentnahme bestimmt.

Es kamen folgende Bestimmungen bzw. Methoden zur Anwendung:

Erythrozytenzahl (10^{12}/l Blut): Zählkammerverfahren bei einer Verdünnung von 1:200.

Hämoglobin (g/dl Blut): Test-Kombination Hämoglobin (Cyanid-Methode) Fa. BÖHRINGER, Mannheim, Filter Hg 546 nm.
Hämatokrit (%): Zentrifugieren mit Blut gefüllter Kapillaren (70 mm lang, 1,5 mm weit) bei 10000 g.
Mittleres korpuskuläres Volumen MCV (fl):
MCV = 10 x Ht / R
Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration MCHC (g/dl R): MCHC = 100 x Hb / Ht
Leukozytenzahl (10^9/l Blut): Zählkammerverfahren bei einer Verdünnung von 1:10.
Differentialblutbild: Färbung eines Blutausstrichs nach PAPPENHEIM. Differenzierung von jeweils 100 Leukozyten.
Eiweiß (g/dl Blut): Ingo-Test (Biuret-Methode) Fa. BÖHRINGER, Ingelheim.
Harnstoff (mg/dl Blut): Enzymatischer Farbtest Fa. BÖHRINGER, Mannheim.
Sulfonamid (mg/dl Blut): Methode zur Bestimmung des Gehaltes an freiem Sulfonamid im Plasma nach BRATTON und MARSHALL, modifiziert von RIEDER. Arbeitsanweisungen zur Durchführung dieser Methode werden von KRAATZ (1965) ausführlich beschrieben.

Die photometrischen Auswertungen wurden am EPPENDORF-Photometer durchgeführt.

Der klinische Untersuchungsbefund, der an den Behandlungstagen unmittelbar vor und nach der Applikation des Sulfonamids sowie an den anderen Versuchstagen vor der Blutentnahme erhoben wurde, umfaßte folgende Merkmale: Verhalten des Tieres, innere Körpertemperatur, Farbe der sichtbaren Schleimhäute, Puls und Atemfrequenz. Außerdem wurden die Tränkeaufnahme und der Kotabsatz während der gesamten Versuchsdauer registriert.

Sämtliche ermittelten Blutwerte sind für jedes Versuchstier jeweils in einer Tabelle zusammengestellt worden und befinden sich im Anhang (S. 75 - 109) dieser Arbeit.

3.3 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Untersuchungen sollte der Einfluß von zwei Sulfonamiden auf das Blutbild von klinisch gesunden Kälbern überprüft werden, um daraus eventuell Schlußfolgerungen für den praktischen Einsatz ableiten zu können.

Die bei den behandelten Kälbern erhobenen klinischen Untersuchungsbefunde lagen im physiologischen Bereich und zeigten keine Abweichungen zu den bei den Kontrolltieren ermittelten Befunden. (Auf eine tabellarische Zusammenstellung der klinischen Befunde wurde verzichtet).

Die Gruppenunterschiede für die einzelnen Blutwerte wurden mit Hilfe der Tests nach KRUSKAL - WALLIS und nach FRIEDMANN (SACHS, 1980) statistisch geprüft. Signifikante Unterschiede ($p \leqq 0.05$) zwischen den Laborwerten der Behandlungsgruppen und der Kontrollgruppe für die einzelnen Parameter wurden nicht festgestellt.

Da statistisch abgesicherte Unterschiede zwischen den Blutwerten der behandelten und unbehandelten Kälber nicht ermittelt werden konnten, wurde versucht, anhand von Mittelwertberechnungen - dargestellt in den Abbildungen 1 bis 10 - mögliche Tendenzen über den Einfluß der intravenös verabreichten Sulfonamide auf die verschiedenen untersuchten Blutparameter erkennen zu können.

3.3.1 Mittelwerte der untersuchten Blutparameter

Erythrozyten:

Die Mittelwerte der Kontrollgruppe steigen am 4. Tag leicht an, darauf folgt eine Abschwungsphase bis zum 9. Tag und danach wiederum ein langsamer Anstieg bis zum Versuchsende (8.2 x 10^{12}/l Blut am 23. Tag). Die Mittelwerte der Versuchsgruppen fallen nach 6 bzw. 24 Stunden besonders deutlich, danach in unterschiedlichen Zeiträumen bis etwa zum 13. Tag langsam ab. Die Gruppen 1, 2, 3 und 6 können nach dieser Abschwungsphase die Erythrozytenzahlen bis zum Versuchsende stabilisieren, während in der Gruppe 5 nach Erreichen des Kurvenminimums am 11. und 12. Tag (7.1 x 10^{12}/l Blut) ein Ansteigen der Werte bis zum 14. Tag (7.7 x 10^{12}/l Blut) zu sehen ist. In der Gruppe 4 wird das Kurvenminimum am 20. Tag (7.5 x 10^{12}/l Blut) erst durch eine kurze Erholungsphase zwischen dem 8. und 13. Tag erreicht (siehe Abb. 1, Seite 30).

Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV):

Die MCV-Mittelwerte sinken in allen Gruppen bis zum Versuchsende kontinuierlich ab. Bei den Versuchsgruppen fällt jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe ein stärkeres Absinken der Werte auf (siehe Abb. 2, Seite 31). Wesentlich ist jedoch das überwiegend antiparallele Verhalten der MCV-Werte zu den Erythrozytenzahlen. An gleichen Untersuchungszeitpunkten erreicht z.B. der MCV-Wert einen Kurvengipfel, der Wert für die Erythrozytenzahlen dagegen ein Kurvental (Abb. 2 im Vergleich zu Abb. 1).

Mittlere korpuskuläre Hämogloblinkonzentration (MCHC):

Die MCHC-Werte, als Maß für die mittlere Farbintensität der Erythrozyten, sind verschiedenen Schwankungen unterworfen. Die Kurve der Kontrollgruppe fällt bis zum 9. Tag leicht ab, steigt dann zum Versuchsende an, jedoch ohne den Ausgangswert zu erreichen. Die Versuchsgruppen zeigen unterschiedliche Tendenzen, in den ersten Versuchstagen leicht ansteigend und danach etwa gleichbleibend. Bemerkenswert ist, daß nahezu sämtliche Werte oberhalb der Kontrollgruppe liegen (siehe Abb. 3, Seite 32).

Neutrophile:

Der Neutrophilen-Mittelwert der Kontrollgruppe beträgt zu Versuchsbeginn 1.5 x 10^9/l Blut, steigt bis zum 5. Tag langsam an auf 3.4 x 10^9/l Blut und fällt bis zum 23. Tag wieder langsam ab (1.4 x 10^9/l Blut). Die Neutrophilenzahlen der Versuchsgruppen liegen in einem weiten Bereich oberhalb der Kontrollgruppenwerte. Sie fallen mit Ausnahme bei der Gruppe 4 in der zweiten Versuchswoche erheblich ab und steigen dann zum Versuchsende etwas an (siehe Abb. 4, Seite 34).

Lymphozyten

Die Lymphozyten-Mittelwerte liegen zu Versuchsbeginn in einem engen Bereich zwischen 5.3 x 10^9/l Blut (Gruppe 5) und 7.6 x 10^9/l Blut (Gruppe 1). Vom 4. bis 7. Tag ist eine erheblich größere Streuung festzustellen, die dann bis zum Versuchsende langsam abnimmt. Auffällig ist ein annähernd paralleler Kurvenverlauf aller Versuchsgruppen, wobei auch große tägliche Schwankungen fast synchron bleiben. Die Kurve der Kontrollgruppe verläuft bis zum 4. Tag im Feld der Versuchsgruppen, steigt danach stark

an (8.1 x 10^9/l Blut am 7. Tag) und verbleibt bis zum Versuchsende in einem Bereich oberhalb aller Gruppen (siehe Abb. 5, Seite 34).

Eosinophile

Die Eosinophilen-Mittelwerte liegen in den ersten 4 Versuchstagen in einem Feld von 0,0 - 0,25 x 10^9/l Blut. Danach ist bis zum 23. Tag eine Zunahme der Werte festzustellen (siehe Abb. 6, Seite 35).

Monozyten

Die Monozyten-Mittelwerte sind in allen Gruppen bis zum 9. Versuchstag (0,0 - 0,54 x 10^9/l Blut) deutlich höher als im darauffolgenden Zeitabschnitt. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den Versuchsgruppen ist bei den Monozytenzahlen eine abnehmende Tendenz bis zum Versuchsende festzustellen (siehe Abb. 7, Seite 36).

Basophile

Die Basophilen-Mittelwerte aller Gruppen unterliegen ebenfalls Tagesschwankungen, jedoch in einem zahlenmäßig äußerst geringen Bereich von 0,0 - 0,13 x 10^9/l Blut (siehe Abb. 8, Seite 37).

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß in der Zählung der Eosinophilen, Monozyten und Basophilen große indviduelle Schwankungen festgestellt wurden (siehe auch Tabellenanhang), die sich jedoch nur teilweise in den errechneten Mittelwerten für die einzelnen Gruppen widerspiegeln.

Harnstoff

Die Harnstoffmittelwerte der Kontrollgruppe sowie der Versuchsgruppen 1, 3 und 4 bewegen sich während der gesamten Versuchszeit in einem Feld zwischen 8.4 mg/dl (Gruppe 4 am O. Tag) und 17.1 mg/dl (Kontrollgruppe am O. Tag). Die Werte der Gruppen 2, 5 und 6 liegen zu Versuchsbeginn ebenfalls auf diesem Niveau, steigen dann aber in den ersten Tagen erheblich. Gruppe 2 erreicht am 2. Tag einen Maximalwert von 24.1 mg/dl, der dann bis zum 23. Tag kontinuierlich auf 13.4 mg/dl abfällt. Die Gruppe 5 zeigt den stärksten Anstieg mit einem Gipfelwert von 27.5 mg/dl am 4. Tag, vor allem bedingt durch die sehr hohen Harnstoffwerte vom Kalb 513. Darauf folgt ein Abschwung bis zum 9. Tag (11.O mg/dl) und ein langsamer Anstieg bis zum 14. Tag (18.O mg/dl). In der Gruppe 6 steigt die mittlere Harnstoffkonzentration über die gesamte Versuchsdauer stetig an, mit einem Maximum von 19.2 mg/dl am 13. Tag (siehe Abb. 9, Seite 38).

Eiweiß

Die Eiweiß-Mittelwerte aller Gruppen bewegen sich während der gesamten Versuchszeit in einem Bereich zwischen 4.5 g/dl (Gruppe 5 am 2. Tag) und 7.1 g/dl (Gruppe 6 am 4. Tag), wobei die Werte der Gruppe 6 in einem deutlich höheren Niveau liegen. Außerdem fällt bei den Gruppen 5 und 6 ein wellenähnlicher Verlauf auf, bei dem es meist im Abstand von 3 Tagen zu einem Gipfel kommt (siehe Abb. 10, Seite 39).

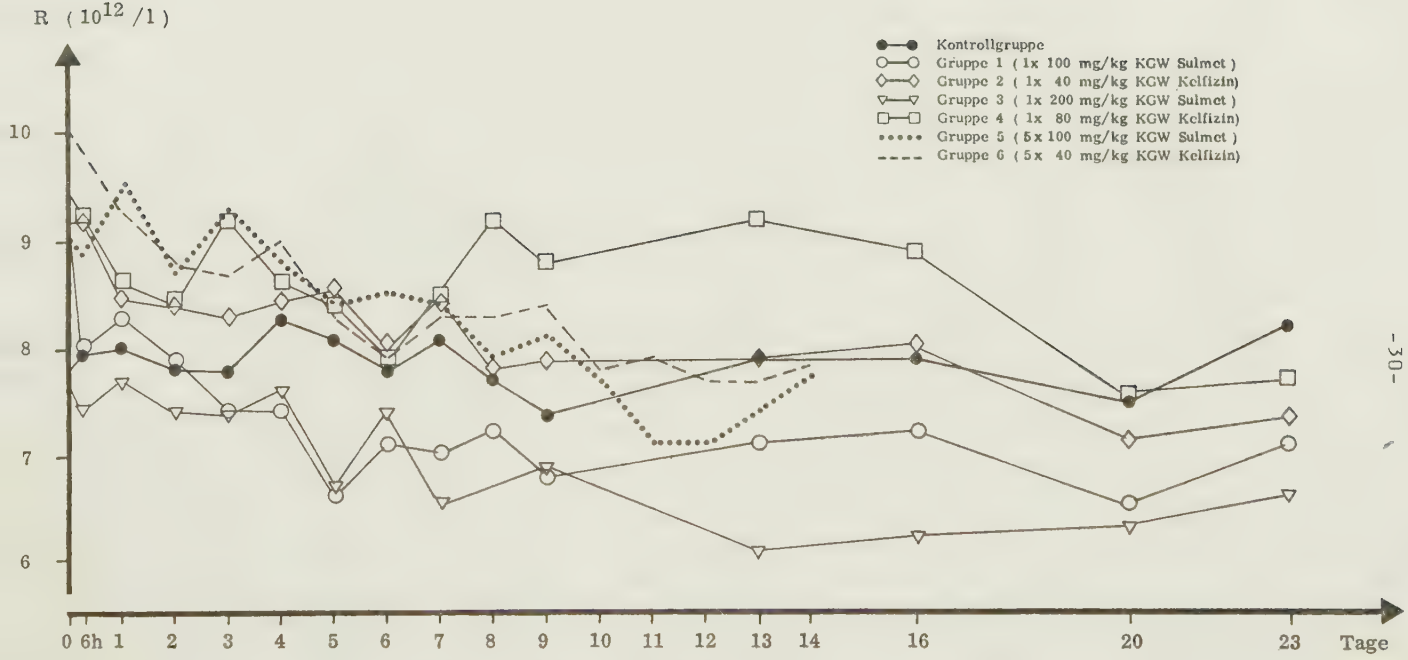


Abb. 1 : Mittelwerte der Erythrozytenzahlen (R) im Zeitablauf

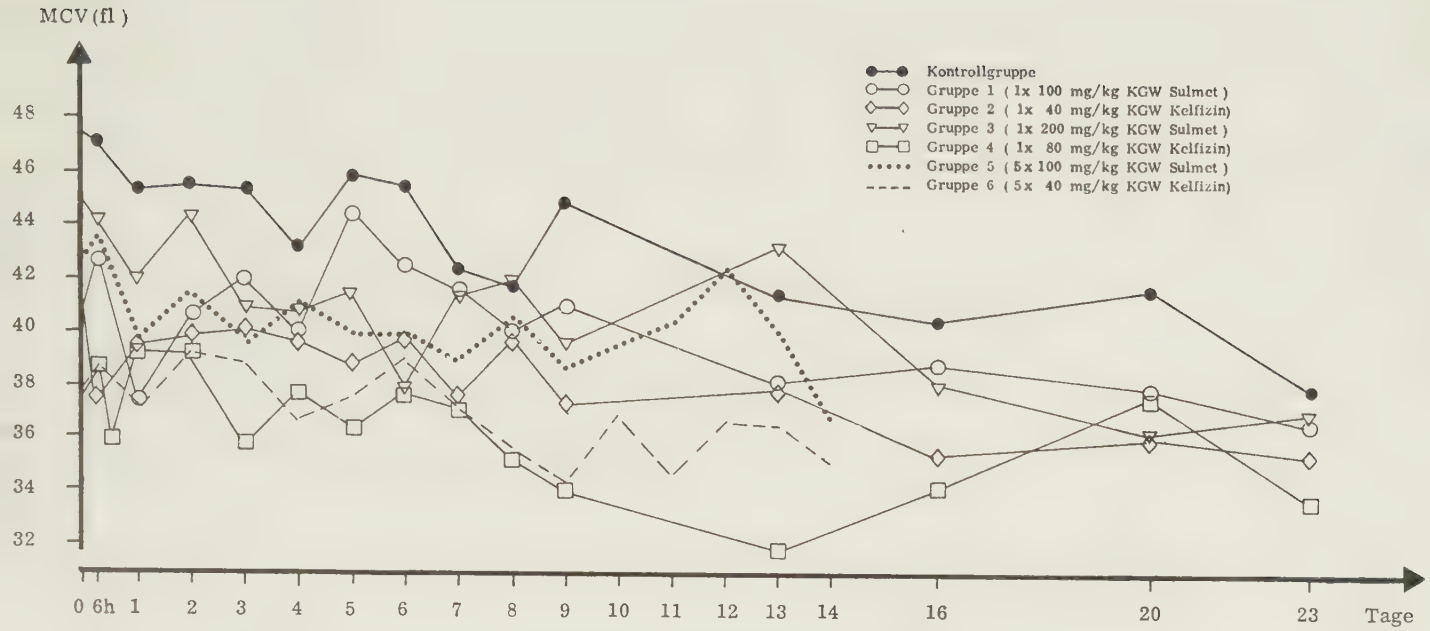


Abb. 2 : Mittelwerte der mittleren Erythrozytenvolumina (MCV) im Zeitablauf

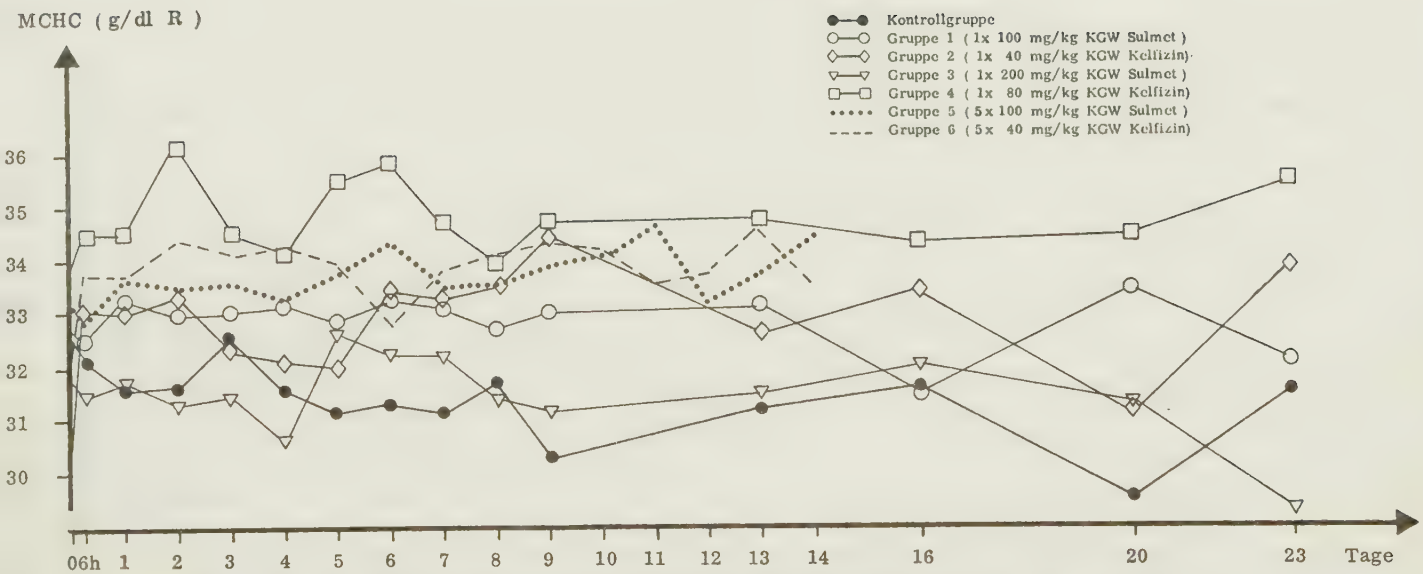


Abb. 3 : Mittelwerte der mittleren Hämoglobinkonzentrationen der Erythrozyten (MCHC) im Zeitablauf

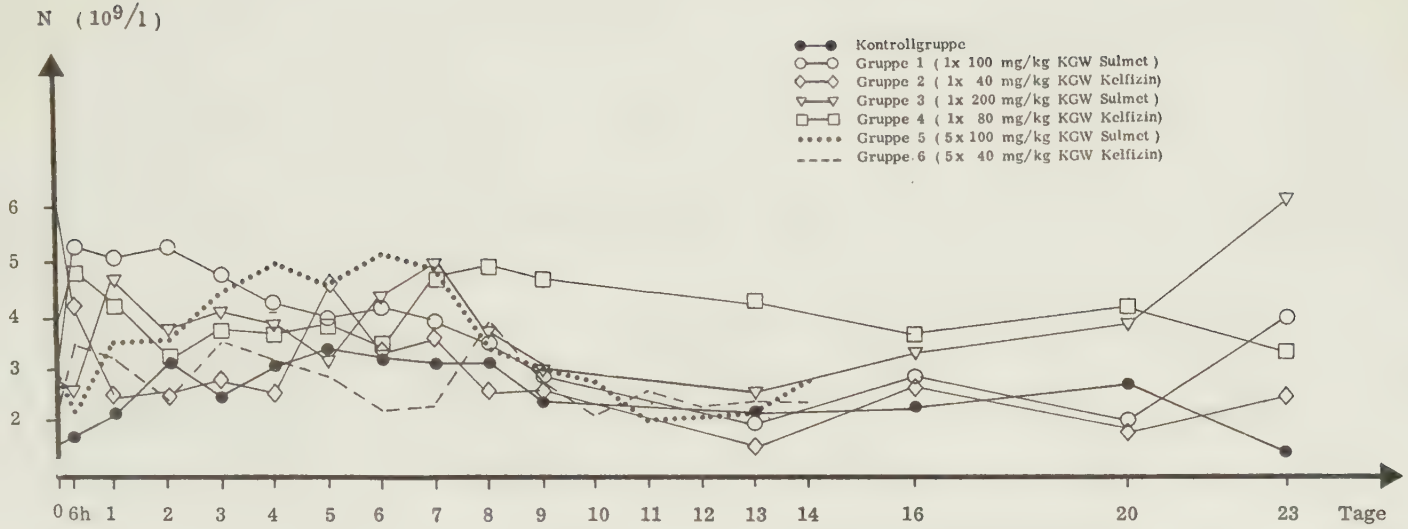


Abb. 4 : Mittelwerte der Neutrophilenzahlen (N) im Zeitablauf

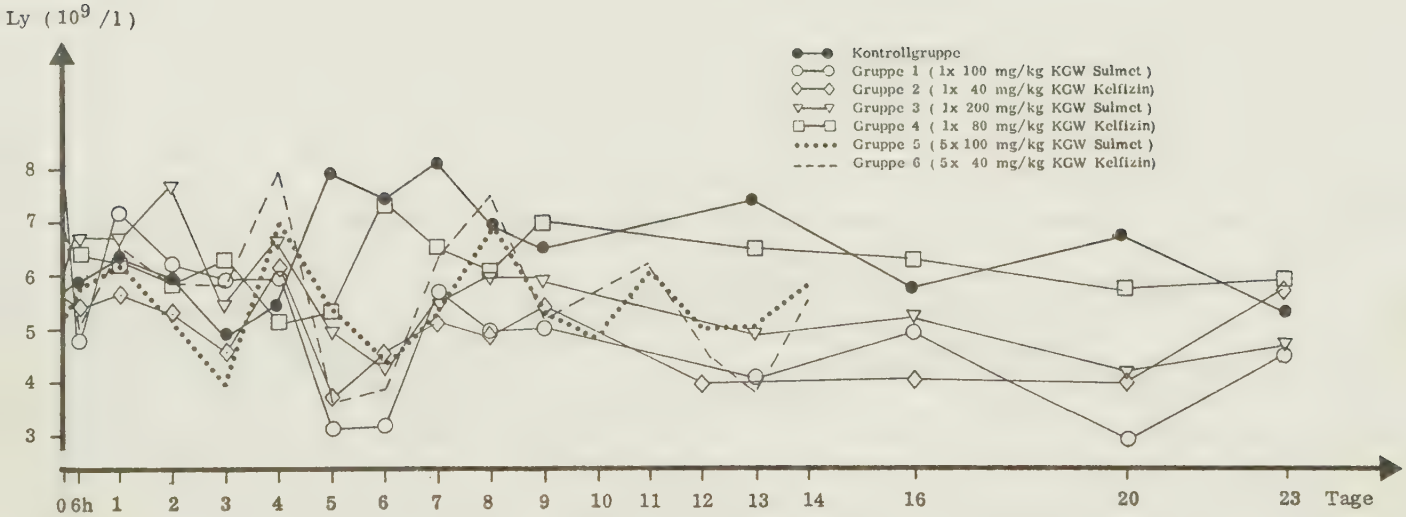


Abb. 5: Mittelwerte der Lymphozytenzahlen (Ly) im Zeitablauf

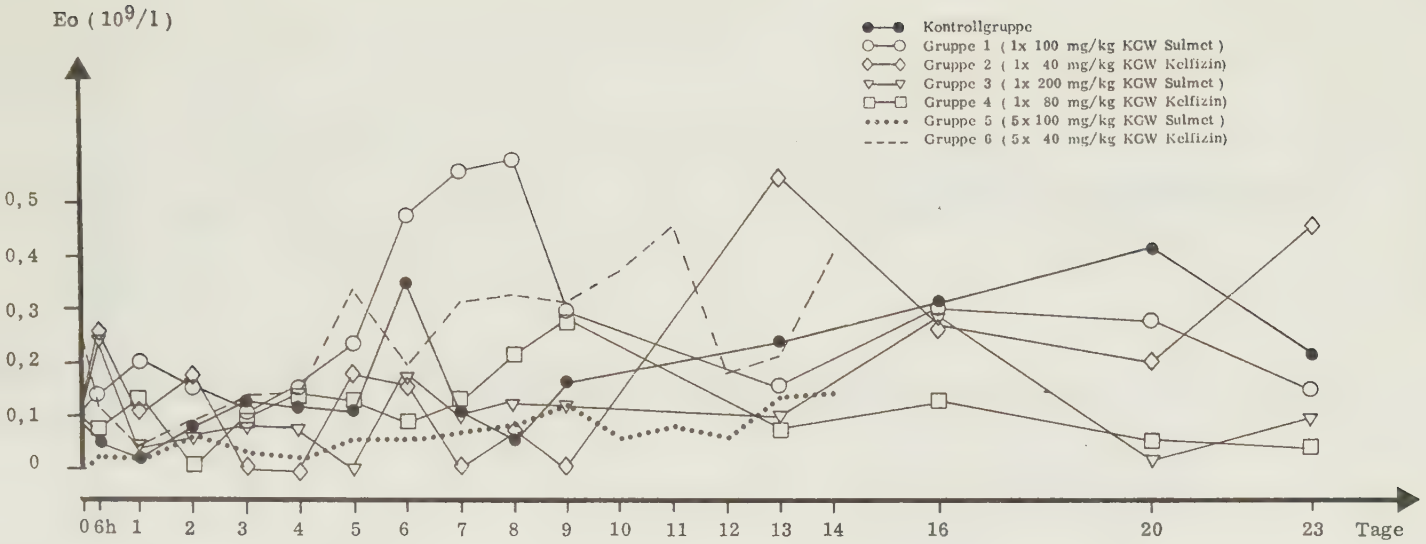


Abb. 6 : Mittelwerte der Eosinophilenzahlen (Eo) im Zeitablauf

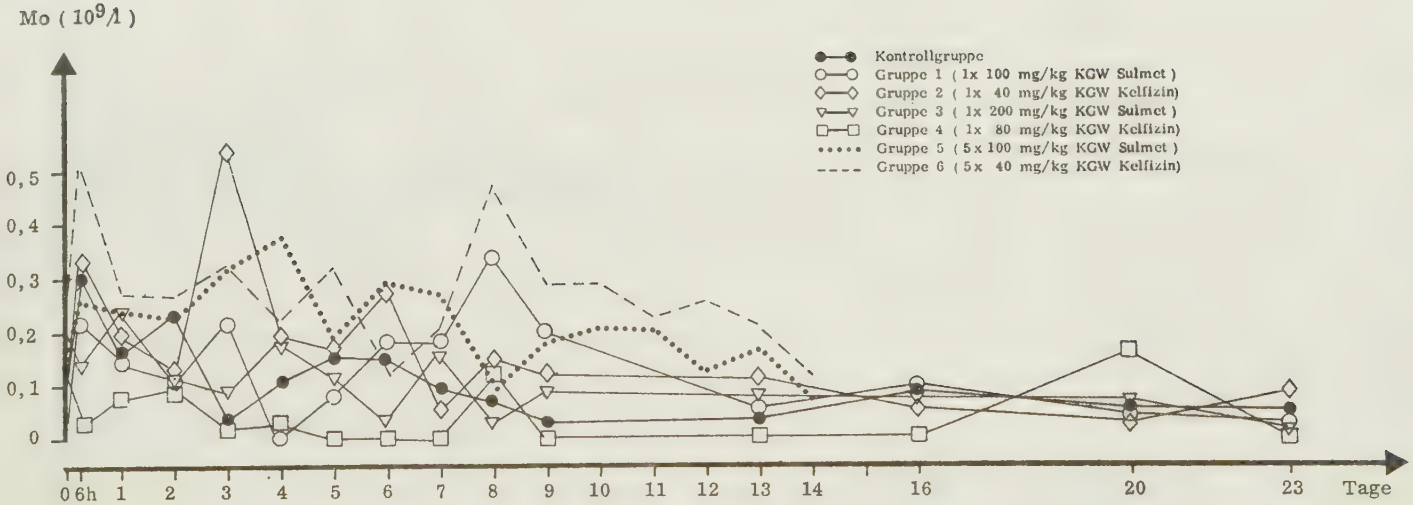


Abb. 7: Mittelwerte der Monozytenzahlen (Mo) im Zeitablauf

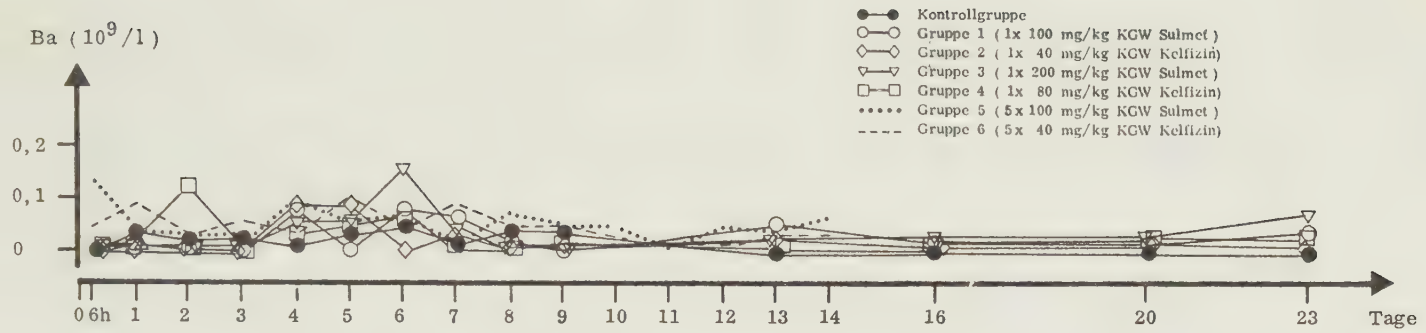


Abb. 8: Mittelwerte der Basophilen (Ba) im Zeitablauf

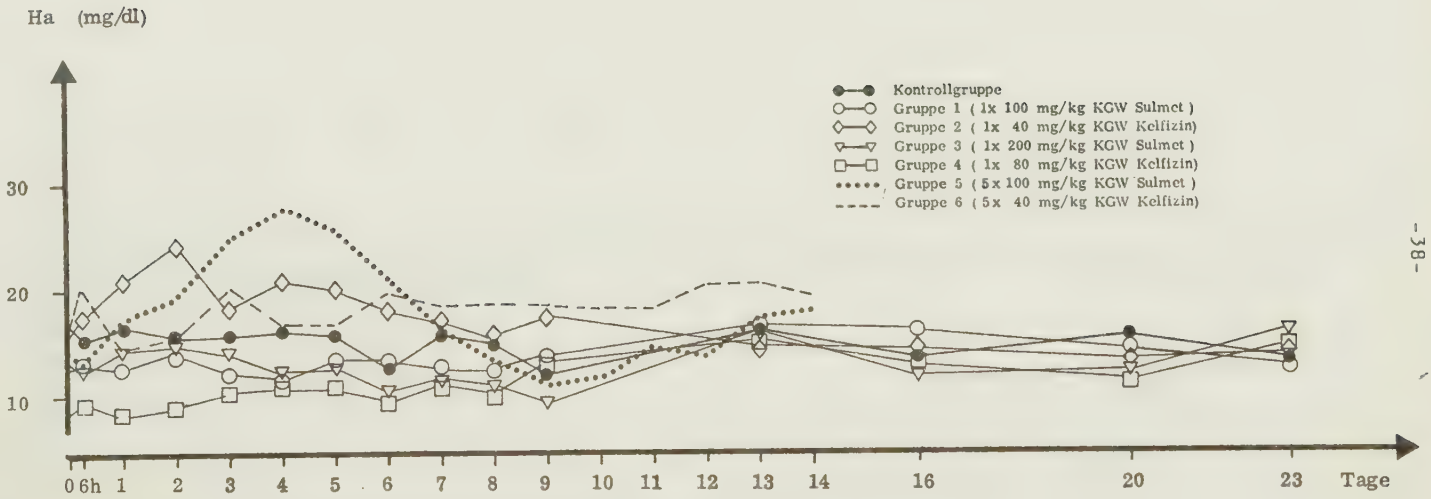


Abb. 9: Mittelwerte der Harnstoffkonzentrationen (Ha) im Zeitablauf

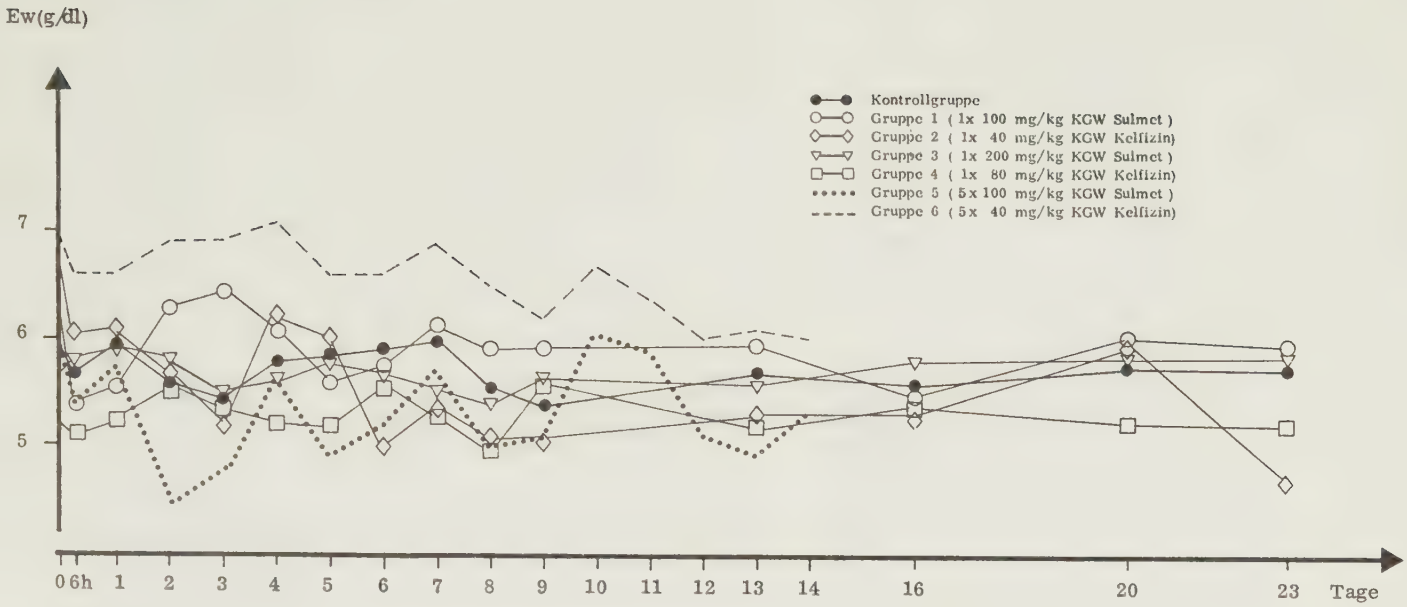


Abb. 10: Mittelwerte der Eiweißkonzentrationen (Ew) im Zeitablauf

3.3.2 Mittlere Differenzen der untersuchten Blutparameter

In Abschnitt 3.3.1 waren bei einigen Merkmalen Tendenzen angedeutet, die eine Einwirkung der Sulfonamidpräparate auf das Blutbild der behandelten Tiere wahrscheinlich machten. Da aber bei den Mittelwertberechnungen die Ausgangswerte der einzelnen Gruppen für die verschiedenen Parameter auf einem unterschiedlichen Niveau lagen (siehe auch Tab. 3, Seite 41), war eine Beurteilung der Ergebnisse in den einzelnen Therapiegruppen äußerst schwierig. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen, wurden für die einzelnen Gruppen die mittleren Differenzen zwischen den Anfangswerten (Leerwerten) und den Werten der Versuchstage errechnet.

Diese Auswertungen ließen eine geringe Beeinträchtigung einiger Parameter durch die intravenöse Verabreichung der Sulfonamide erkennen. Da diese Einflüsse jedoch unabhängig von der Dosierung und der Häufigkeit der Applikation des gewählten Sulfonamids erschienen, wurde eine weitere Auswertung durchgeführt, in der alle mit Sulmet^{R} und alle mit Kelfizin^{R} ermittelten Werte in zwei Sulfonamidgruppen mit jeweils 15 Versuchstieren zusammengefaßt wurden. Dadurch war es möglich, die mittleren Differenzen aus einem größeren Datenmaterial zu berechnen.

Die errechneten mittleren Differenzen der verbliebenen drei Gruppen (Kontrollgruppen/ n=5; Sulmet^{R}(S)-Gruppen n=15 und Kelfizin^{R}(K)-Gruppen/ n=15) zwischen ihren Anfangswerten (Werte des 0.Tages) und den Werten der Blutentnahmen (6 Stunden sowie 1 - 9 Tage nach Versuchsbeginn) wurden in den Abbildungen 11 - 20 graphisch dargestellt und sollen nun im einzelnen besprochen werden. Die Auswertung erfolgte nur für die ersten 10 Versuchstage, weil für diesen Versuchsabschnitt von allen 35

Kälbern Untersuchungsergebnisse vorliegen.

Die Ausgangsmittelwerte (Standardabweichungen) für die verschiedenen Parameter sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tab. 3: Mittlere Ausgangswerte (und Standardabweichungen) der Kontrollgruppe sowie der S- und K-Gruppen als Bezugswerte für die Berechnung der mittleren Differenzen

Gruppe	KTR	S-Gruppen	K-Gruppen
n (Anzahl der Tiere)	5	15	15
R (10^{12}/l)	7.79 (1.18)	8.57 (1.79)	9.66 (1.93)
MCV (fl)	47.5 (1.2)	42.9 (4.9)	39.3 (3.8)
MCHC (g/dl R)	32.5 (2.0)	32.6 (2.5)	32.1 (3.6)
N (10^9/l)	1.55 (1.21)	2.98 (2.08)	4.04 (2.34)
Ly (10^9/l)	5.68 (1.74)	6.26 (2.15)	6.32 (1.90)
Eo (10^9/l)	0.08 (0.01)	0.07 (0.17)	0.10 (0.16)
Mo (10^9/l)	0.11 (0.25)	0.16 (0.18)	0.15 (0.23)
Ba (10^9/l)	0.02 (0.03)	0.02 (0.04)	0.04 (0.06)
Ha (mg/dl)	16.3 (7.3)	13.4 (3.2)	13.6 (7.2)
Ew (g/dl)	5.92 (0.88)	5.91 (0.92)	6.27 (1.25)

Zeichenerklärung s.u. 2.6 (S.21)

Erythrozyten

Die Erythrozytenzahlen der Kontrolltiere verlaufen bis zum Ende der untersuchten Periode ziemlich gleichmäßig, mit kurzfristigen Erhöhungen am 4. und 7. Tag (+ 0.5 x 10^{12}/l Blut) und einer geringen Abnahme am 9. Tag (- 0.3 x 10^{12}/l Blut). Die Werte der behandelten Tiere dagegen sinken bis zum 9. Tag deutlich ab (- 1.3 x 10^{12}/l Blut), wobei die K-Gruppen diesen Wert schon am 2. Tag erreichen, während das Absinken der Werte in den S-Gruppen stufenweise erfolgt (siehe Abb. 11, S. 45).

Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Die Erythrozytengröße nimmt sowohl bei den Versuchstieren als auch bei den Kontrolltieren bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ab. Auffällig ist der nahezu parallele Verlauf der drei Kurven, wobei die Werte der Behandlungsgruppen jedoch weniger stark absinken als die Werte der Kontrollgruppe (siehe Abb. 12, S. 45).

Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)

Die Farbintensität der Erythrozyten in der Kontrollgruppe fällt bis zum 9. Tag erheblich ab (- 2.2 g/dl R). Die Werte in den S-Gruppen bleiben mit Ausnahme eines leichten Kurvenanstiegs am 6. Tag (+ 1.4 g/dl R) weitgehend konstant, während sie bei den K-Gruppen bis zum 9. Tag ansteigen (+ 2.3 g/dl R) (siehe Abb. 13, S. 45).

Neutrophile

Die Neutrophilenzahlen der Kontrollgruppe sowie der S-Gruppen haben einen annähernd ähnlichen Kurvenverlauf mit einem Anstieg am 2. Tag und einem Abfall am 8. Tag.

Dagegen zeigen die K-Gruppen entgegengesetzte Tendenzen mit einem starken Abfall der Neutrophilenzahl am 2. Tag (- 1.3 x 10^{9}/l) und einer langsamen Erholungsphase bis zum 8. Tag (siehe Abb. 14, S. 46).

Lymphozyten

Die Lymphozytenkurven aller Gruppen zeigen bis zum 4. Tag einen ähnlichen Verlauf. Danach steigen die Werte der Kontrollgruppe bis zum 7. Tag stark an (bis + 2.5 x 10^{9}/l Blut), um dann wieder abzusinken. Die K- und S-Kurven erreichen mit -2.3 x 10^{9}/l Blut am 5. bzw. 6. Tag ihren niedrigsten Wert und kehren dann bis zum 8. Tag annähernd zum Ausgangswert zurück (siehe Abb. 15, S. 46).

Eosinophile

Die Eosinophilenzahlen aller Gruppen zeigen bis zum 9. Tag eine kontinuierlich steigende Tendenz. Die Kontrollgruppe hat ein Kurvenmaximum mit +0.26 x 10^{9}/l Blut am 6. Tag, bedingt durch die starke Erhöhung der Eosinophilen bei einem Tier dieser Gruppe am 6. Tag (siehe Abb. 16, S. 47).

Monozyten

Die Monozytenzahlen zeigen in allen Gruppen eine mit Schwankungen abnehmende Tendenz (siehe Abb. 17, S. 47).

Basophile

In den Tendenzen der Basophilenwerte unterscheiden sich die Gruppen nicht wesentlich (siehe Abb. 18, S. 47).

Harnstoff:

Eine ansteigende Tendenz der Harnstoffwerte bis zum 3. Tag bei den K-Gruppen und bis zum 5. Tag bei den S-Gruppen ist ausgeprägt; sie fehlt in der Kontrollgruppe. Während in den S-Gruppen die Werte danach abfallen, werden sie in den K-Gruppen bis zum Versuchsende ungefähr gehalten. Der relativ lange Anstieg der Harnstoffwerte bis zum 5. Tag in den S-Gruppen wird überwiegend durch die extrem hohen Werte eines Kalbes (Kalb 513) bedingt. Bleiben diese Werte bei der Auswertung unberücksichtigt, so fallen die Harnstoffkonzentrationen - im Gegensatz zu den Kelfizingruppen - erheblich früher und bewegen sich auf dem Niveau der Werte der Kontrolltiere (siehe Abb. 19, Seite 48).

Eiweiß:

Die Eiweißwerte unterliegen in allen Gruppen nahezu synchron verlaufenden Schwankungen von Tag zu Tag. Im ganzen ist jedoch eine abnehmende Tendenz festzustellen (siehe Abb. 20, Seite 48).

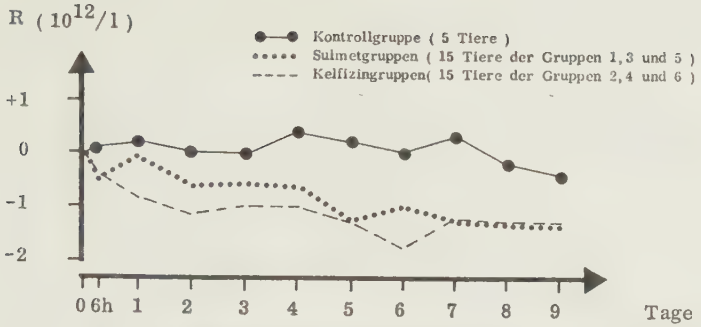


Abb. 11 : Mittlere Differenzen der Erythrozyten im Zeitablauf (0-Werte s. Tab.3)

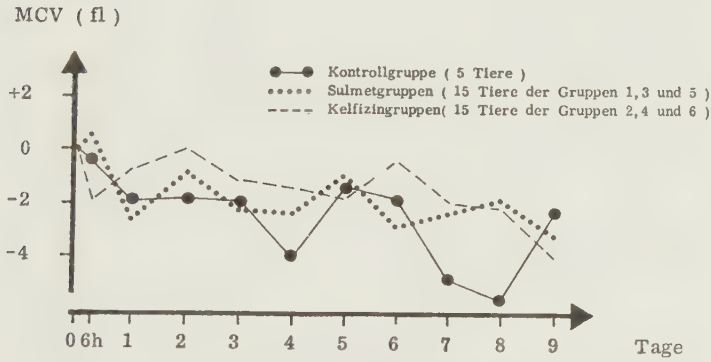


Abb. 12 : Mittlere Differenzen des mittleren corpuskulären Volumens im Zeitablauf (0-Werte s. Tab. 3)

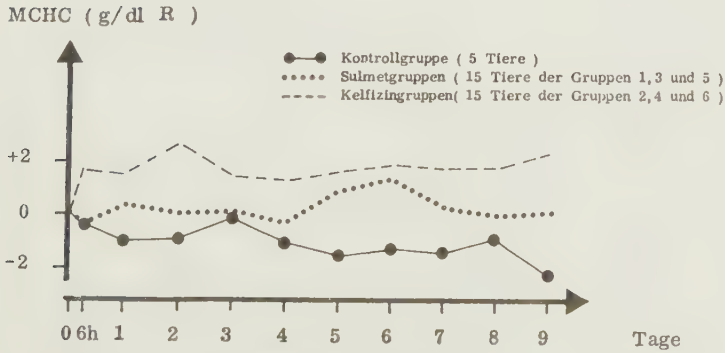


Abb. 13 : Mittlere Differenzen der mittleren Hämoglobin - konzentrationen im Zeitablauf (0-Werte s. Tab.3)

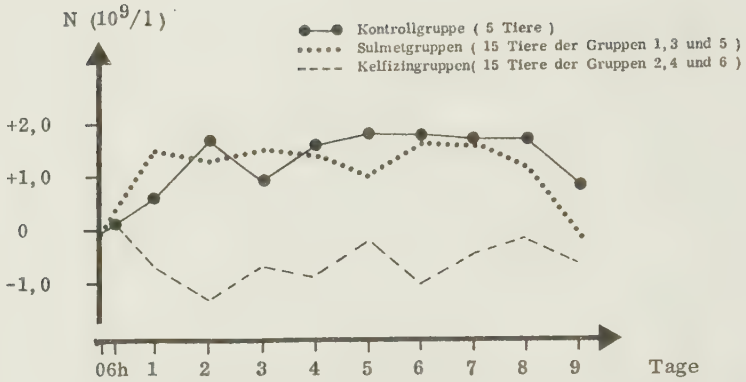


Abb. 14 : Mittlere Differenzen der Neutrophilen im Zeitablauf
(0-Werte s. Tab. 3)

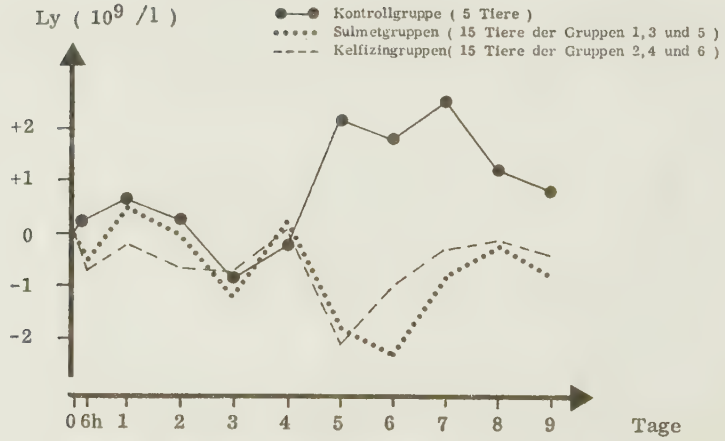


Abb. 15 : Mittlere Differenzen der Lymphozyten im Zeitablauf
(0-Werte s. Tab. 3)

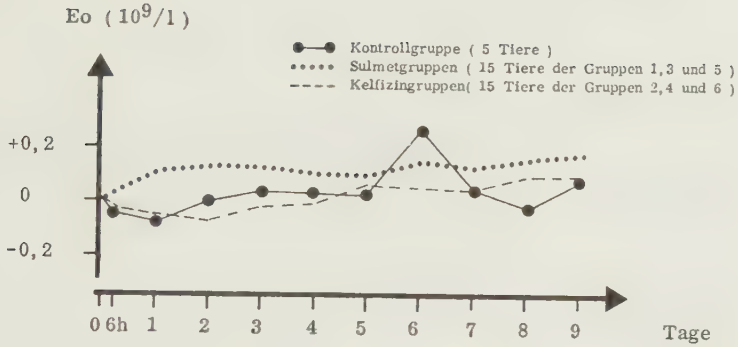


Abb. 16: Mittlere Differenzen der Eosinophilen im Zeitablauf
(0-Werte s. Tab. 3)

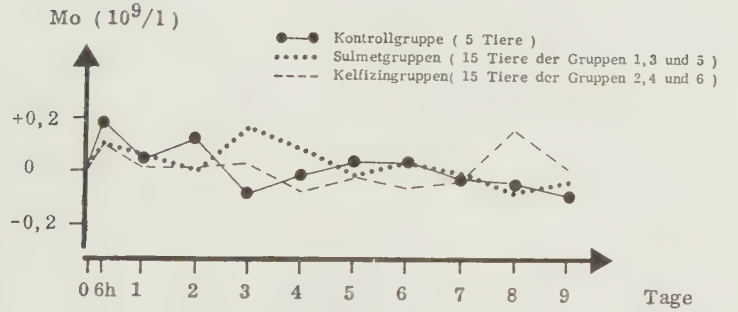


Abb. 17 : Mittlere Differenzen der Monozyten im Zeitablauf
(0-Werte s. Tab. 3)

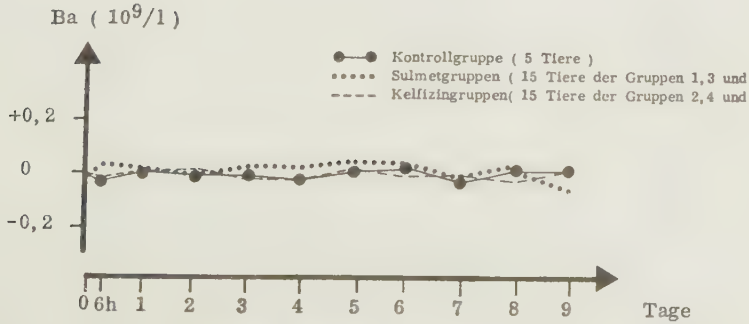


Abb. 18: Mittlere Differenzen der Basophilen im Zeitablauf
(0-Werte s. Tab. 3)

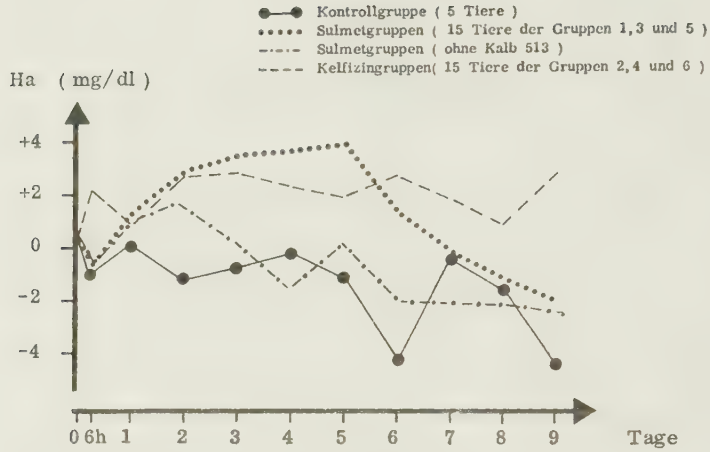


Abb. 19 : Mittlere Differenzen der Harnstoffkonzentrationen im Zeitablauf (0-Werte s. Tab. 3)

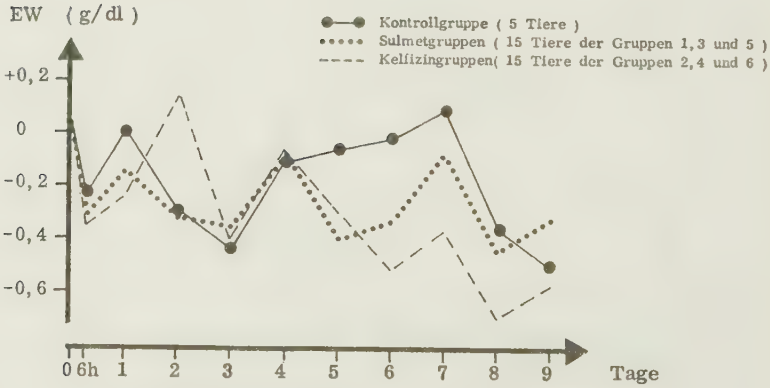


Abb. 20 : Mittlere Differenzen der Eiweißkonzentrationen im Zeitablauf (0-Werte s. Tab. 3)

3.3.3 Sulfonamid-Blutkonzentrationen

Die festgestellten Sulfonamid-Blutkonzentrationen (siehe Tabellenanhang, Seite 75 bis 109) sind als Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen in Tabelle 4 dargestellt.

Die Nachweisgrenze von 0.05 mg/dl ist bei den Gruppen 1 bis 4 nach einmaliger Sulfonamidapplikation am 3. bzw. 4. Tag, bei den Gruppen 5 und 6 nach mehrmaliger Verabreichung am 7. bzw. 9. Tag erreicht. Das bedeutet, daß das Sulfamethazin bis 72 bzw. 96 Stunden und das Sulfamethoxypyrazin bis 48 Stunden nach intravenöser Applikation im Blut nachgewiesen werden konnte.

Die Sulfonamidblutspiegelbestimmungen ergaben, daß bereits mit den Dosierungen von 100 mg bzw. 40 mg/kg KGW therapeutisch wirksame Konzentrationen im Blut erzielt werden können. So wurden noch 24 Stunden p. appl. mittlere Werte bei einer Sulmet^{R}-Dosierung von 100 mg/kg KGW von < 5,5 mg/dl Blut und bei einer Kelfizin^{R}-Dosierung von 40 mg/kg KGW von < 2,5 mg/dl Blut gemessen.

Die berechneten Eliminationshalbwertzeiten betragen für das Sulfamethazin (Sulmet^{R}) bei einer Dosierung von 100 mg/kg KGW 19 Stunden und bei einer Dosierung von 200 mg/kg KGW 15,5 Stunden, sowie für das Sulfamethoxypyrazin (Kelfizin^{R}) bei einer Dosierung von 40 mg/kg KGW 20 Stunden und bei einer Dosierung von 80 mg/kg KGW 12 Stunden.

Tab. 4: Arithmetische Mittelwerte (Standardabweichungen) der Sulfonamidblutkonzentrationen der Versuchsgruppen 1 - 6

Versuchs-gruppe	Dosierung mg/kg KGW	Sulfonamid-Blutkonzentrationen (mg/dl) p. appl.										
		6 h	1 T	2 T	3 T	4 T	5 T	6 T	7 T	8 T	9 T	$t_{0,5}$ (h)
1	1x100 mg S	12.0 (0.5)	6.4 (0.6)	2.3 (0.6)	0.4 (0.1)	<0.05						19
2	1x40 mg K	6.5 (0.4)	2.7 (0.2)	0.8 (0.2)	<0.05							20
3	1x200 mg S	19.7 (4.8)	8.6 (2.4)	3.1 (1.0)	0.8 (0.5)	<0.05						15.5
4	1x80 mg K	10.5 (0.4)	4.4 (0.5)	1.1 (0.2)	<0.05							12
5	5x100 mg S	10.7 (1.3)	5.7 (1.4)	7.0 (1.5)	7.9 (2.2)	8.6 (2.6)	8.1 (2.5)	4.9 (5.7)	2.3+ (2.4)	1.1+ (0.1)	<0.05	-
6	5x40 mg K	4.9 (0.5)	3.3 (2.2)	3.2 (1.7)	3.6 (1.9)	2.6 (0.6)	2.2 (0.4)	0.5 (0.1)	<0.05			-

$t_{0,5}$ (h) = Halbwertzeit

+ = Arithmetischer Mittelwert aus < 5 Einzelwerten

Zeichenerklärung s.u. 2.6 (S. 21)

4. DISKUSSION

Bei 35 klinisch gesunden Kälbern wurden an 10 aufeinanderfolgenden Tagen und darüber hinaus in größeren Zeitabständen 10 Blutparameter (R, Hb, Ht, Ba, Eo, N, Ly, Mo, Ha, Ew) gemessen, um zu prüfen, ob durch eine Sulfonamidbehandlung das Blutbild bzw. die Zusammensetzung des Blutes beeinflußt wird.

Werden zunächst die Standardabweichungen von den Mittelwerten der Ausgangswerte von den 35 Kälbern mit den Standardabweichungen der Mittelwerte des gesamten Datenmaterials von den 35 Kälbern verglichen - zusammengestellt in der folgenden Tabelle 5 -, so unterscheiden sich die Werte nicht wesentlich voneinander. Diese Feststellung wird nicht nur bestätigt durch den Vergleich des eigenen Datenmaterials mit den hier angeführten zwei Literaturangaben über Normalwerte beim Kalb, ebenfalls in Tabelle 5 zusammengestellt, sondern auch durch das Ergebnis, daß die zwischen den Blutwerten der behandelten und unbehandelten Kälber ermittelten Unterschiede bei $p \leqq 0{,}05$ statistisch nicht abgesichert werden konnten.

Danach könnte man die Wirkung der Behandlungen auf das Blutbild als unerheblich bezeichnen.

Tab. 5: Zusammenstellung von Streubereichen (Mittelwerten) des eigenen Datenmaterials im Vergleich zu zwei Literaturangaben über Normalwerte des Blutes beim Kalb

Parameter	eigene Untersuchungen A	eigene Untersuchungen B	POMSEL (1980)	DGV-Gießen (1976) x)
	$\bar{x}_a \pm s(\bar{x}_a)$	$\bar{x}_a \pm s(\bar{x}_a)$	$\bar{x}_a \pm s(\bar{x}_a)$	
R (10^{12}/l)	7,1-10.8 (8.9)	6.4-10.0 (8.2)	5.9- 8.5 (7.2)	4.6- 9.7
Hb (g/dl)	10.0-13.9 (11.9)	8.2-12.3 (10.3)	9.6-12.6 (11.1)	8.5-13.5
Ht (%)	31.1-42.8 (36.9)	26.6-39.1 (32.9)	31.5-37.3 (34.4)	22.0-44.0
W (10^9/l)	7.1-12.4 (9.8)	6.6-12.8 (9.7)	6.9-9.77 (8.3)	4.0-12.0
Ba (%)	0.0- 0.8 (0.3)	0.0- 1.1 (0.4)	/	0.0- 1.0
Eo (%)	0.0- 2.5 (0.9)	0.0- 2.4 (0.9)	0.0- 0.9 (0.4)	1.0-10.0
N (%)	14.7-47.9 (31.3)	21.9-50.1 (36.0)	30.9- 5.1 (41.0)	25.0-45.0
Ly (%)	49.9-81.3 (65.6)	46.6-74.8 (60.7)	42.2-62.4 (52.3)	45.0-65.0
Mo (%)	0.0- 4.7 (1.9)	0.0- 4.3 (1.9)	3.1- 8.5 (5.8)	2.0- 8.0
Ha (mg/dl)	8.2-19.7 (13.9)	7.8-22.4 (15.1)	/	15.0-40.0
Ew (g/dl)	5.0- 7.1 (6.1)	4.9- 6.7 (5.8)	/	3.9- 6.7

x) = Keine näheren Angaben über die Streubereiche

A = Mittelwerte und Standardabweichungen der Ausgangswerte von 35 Kälbern (7. Lebenstag)

B = Mittelwerte und Standardabweichungen des gesamten Datenmaterials von 35 Kälbern (weitere Zeichenerklärungen s.u. 2.6 S. 21).

Die im Vergleich zu den Angaben von POMSEL (1980) und zu den Ausgangswerten der eigenen Untersuchungen (Gruppe A) überwiegend größeren Standardabweichungen des gesamten Datenmaterials der eigenen Untersuchungen (Gruppe B) lassen es dennoch möglich erscheinen, daß sich in dem Material Reaktionen manifestieren, jedoch weitgehend im Rahmen eines Bereichs, der der klinischen Erfahrung nach als physiologisch angesehen wird.

Ein Blick auf die Urlisten zeigt, daß die Werte eines Merkmals von Anfang an bei den einzelnen Kälbern erheblich differieren.

Gemeinsamkeiten der Tiere sind die Rasse, das Alter und die Haltungs- und Fütterungsbedingungen. In diesem Rahmen sind individuelle Unterschiede schon vor der Geburt und erst recht danach durch zufällige, die Abwehr provozierende Vorkommnisse wahrscheinlich, zumal die Kälber in verschiedenen Jahreszeiten geboren wurden. Sie reichen aus, um die individuellen Unterschiede im Blutbild zu erklären.

Innerhalb einer Gruppe werden die individuellen Unterschiede durch Bildung des arithmetischen Mittels weitgehend nivelliert, so daß ein Vergleich von Kontroll- und Behandlungsgruppen besser möglich wird. Aus den Abbildungen 1-10 lassen sich grundsätzliche Folgerungen ableiten.

Die Kurven aller Gruppen verlaufen mehr oder weniger in Wellenform, wobei die Gipfel gewöhnlich mehr als einen Tag auseinander liegen. Würden nur Zufallsschwan-

kungen des Meßfehlers die Ursache sein, sollten Richtungsänderungen der Kurven von einem Untersuchungstag zum nächsten die Regel sein.

Die hier meist vorliegende längerfristige Dauer eines Wellenzuges kann demnach als Ausdruck von Reaktionen aufgefaßt werden. Sie laufen vielfach im Untersuchungszeitraum wiederholt ab.

Diese Reaktionsabläufe betreffen Kontroll- und Behandlungsgruppen gleichermaßen. Es ist nicht bekannt, in welcher Phase einer Reaktion sich das einzelne Kalb befand, als der Versuch begann. Zufällig gegensätzliche Phasen einer Reaktion zweier Kälber würden sich im Mittelwert aus zeitgleichen Daten aufheben und deshalb nicht zum Ausdruck kommen. Da sich Tendenzen in den Mittelwertskurven der Gruppen hier beobachten lassen, ist zu folgern, daß das hämatologisch relevante Schicksal der Kälber in diesem jungen Alter noch ziemlich ähnlich war.

Für die hämatologische Beurteilung der Wirkung einer Behandlung, die nicht zu extremen Werten führt, kommt es darauf an zu prüfen, ob die normalerweise und fortwährend ablaufenden, sich in den Daten dokumentierenden Reaktionen im Ausmaß oder Ablauf verändert werden. Dabei ist die Tendenz der Veränderungen wichtiger als das Niveau, auf dem sie sich abspielen. Aus diesem Grunde wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen vom ersten Untersuchungstag (O. Tag) gleich Null gesetzt und für die folgenden Untersuchungstage die mittleren Abweichungen zu diesen Werten ermittelt.

In diesen Auswertungen ließen sich weder Unterschiede aus der Dosierung der beiden Sulfonamide noch aus der einmaligen und mehrmaligen Applikation beider Formulierungen ablesen. Daher wurden die unterschiedlichen Do-

sierungsgruppen zusammengefaßt, so daß in den unter 3.3.2 erfolgten graphischen Darstellungen der Kontrollgruppe aus 5 Tieren jeweils zwei Sulfonamidgruppen mit jeweils 15 behandelten Tieren gegenüberstehen.

Der deutlichste und zugleich mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Medikation zu beziehende Befund liegt in den Harnstoffwerten vor. Eine Erhöhung des Harnstoffspiegels kann bei Überdosierung von Sulfonamiden auftreten (BLOOD u.a., 1979)und ist daher nicht unerwartet.

In Hinsicht auf die zwei geprüften Präparate ist das Bild insofern irreführend, als der hohe Anstieg bei den "Sulmet^{R}-Tieren" überwiegend auf ein einzelnes Kalb (513) zurückgeht, dessen Harnstoffwert bis auf 81.8 mg/dl am 4. Tag anstieg, während bei den übrigen Tieren dieser Gruppe 29.3 mg/dl nicht überschritten wurden. Aus den Darstellungen unter Ausschluß des Tieres 513 geht hervor, daß der Harnstoffanstieg im Mittel in den Kelfizin^{R}-Gruppen höher und anhaltender war als in den Sulmet^{R}-Gruppen.

In der Tendenz der Erythrozytenwerte unterscheiden sich unbehandelte und behandelte Tiere ebenfalls so deutlich, daß ein Zusammenhang mit der Sulfonamidmedikation anzunehmen ist. Die Erythrozytenzahl zeigt dabei eine auffallende Tendenz, die mit einer Erniedrigung um 1-2 x 10^{12}/l am 5. oder 6. Tag das größte Ausmaß erreicht. Wiederum ist der Effekt bei der Kelfizin^{R}-Gabe stärker als bei der Verabreichung von Sulmet^{R}.

Der Kausalzusammenhang im einzelnen ist nicht so leicht zu erklären. Die Erythrozytenzahl kann durch Erythrozytenverlust oder durch Blutverdünnung sinken. Das Absinken der Erythrozytenzahl erfolgt in beiden Behandlungsgruppen stufenweise: Der Abnahme bis zum 2. Tag folgen

zwei Tage ohne wesentliche Veränderung der Erythrozytenzahl, dann setzt eine abermalige Abnahme ein, die am 5. Tage (Sulmet^{R}-Gruppen) bzw. 6. Tage (Kelfizin^{R}-Gruppen) ihr Maximum erreicht. Anschließend steigen die Werte an, ohne bis zum 9. Tag den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Eine Blutverdünnung als Ursache der sinkenden Erythrozytenzahl ist wenig wahrscheinlich, weil sie allenfalls anfangs als unmittelbare Folge der Injektion, nicht aber als Wiederholungsreaktion mit einem Abstand von 3 Tagen denkbar ist. Dagegen steht der Wiederanstieg der Erythrozytenzahl am 5. bzw. 6. Tag in Einklang mit der Zeitdauer, die für die Neuproduktion einer Erythrozytengeneration beim Rind mit 4 1/2 Tagen bestimmt wurde (SCHALM u.a.,1975).

Bei einem Wassereinstrom in die Blutbahn könnte die Qualität der Erythrozyten (Größe, Farbkonzentration) unverändert bleiben oder vielleicht osmotisch verändert werden. Im letzten Fall wäre wegen Salzverarmung des Blutes mit größeren MCV- und verminderten MCHC-Werten zu rechnen. Die in den Abbildungen 12 und 13 dargestellten Mittelwerte sprechen allerdings nicht dafür.

Aus den Befunden ist demnach auf einen echten Verlust an Erythrozyten in den Behandlungsgruppen zu schließen.

Dabei steigt der MCHC-Wert zweiphasig an (1. und 2. Tag; 5. und 6. Tag), d.h. die Erythrozyten werden im Durchschnitt kräftiger rot. Die mittlere Hämoglobinkonzentration gestattet jedoch keine Aussage darüber, ob Veränderungen an den einzelnen Zellen gemeinsam oder im Mischverhältnis von Zellgenerationen unterschiedlicher Qualität innerhalb der Population des Blutes oder

beides zusammen die Ursache sind. Entsprechendes gilt für die Veränderungen des MCV-Wertes. Die MCV- und MCHC-Werte bei den Kontrolltieren zeigen, daß Umschichtungen innerhalb der Erythrozytenpopulation des Blutes auch ohne artefiziellen Einfluß auf die Blutkörperchen und damit ohne erheblichen Einfluß auf die Erythrozytenzahl physiologisch sind.

Die Leukozytenarten dienen der Abwehr des Organismus. Kälber im Alter von 1 bis 2 Wochen sind dabei, eine Immunität gegen eine Vielzahl ubiquitärer Infektionserreger aufzubauen. Hämatologisch ist dieser Vorgang durch die "biologische Leukozytenkurve" (KABOTH und BEGEMANN, 1977) charakterisiert. Sie läuft in unmittelbar aufeinander folgenden Phasen ab, deren Dauer im wesentlichen durch die Entwicklungszeit von Zellgenerationen bestimmt ist.

Die nachhaltigste Veränderung ist dabei das "Aufschaukeln" der Lymphozytenzahl, die, wie aus der Literaturzusammenstellung von POMSEL (1980) hervorgeht, etwa bis zum Alter von 12 Monaten anhält.

Einen Ausschnitt aus diesem Verlauf zeigt Abbildung 15. Am Bild der Kontrollgruppe ist abzulesen, daß innerhalb der 10 Beobachtungstage zwei derartige Phasen der Lymphozytenzunahme durchlaufen werden. In den beiden Sulfonamidgruppen ist dieser Ablauf offensichtlich gestört. Hier kommt es möglicherweise unter dem Einfluß der Sulfonamide am Ende der ersten Phase zunächst zu einem Abfall mit einem sich anschließenden Anstieg der Lymphozytenzahl, so daß in den beiden Behandlungsgruppen am Ende der Untersuchungszeit das Niveau der Ausgangswerte wieder erreicht wird. Die erste Phase fällt in den Sulmet-Gruppen nur wenig, in den Kelfizin-Gruppen deutlich

abgeschwächt aus. Die zweite Phase wird von allen Gruppen am 4. Tage gemeinsam begonnen, dann bei den Behandlungsgruppen zunächst unterbrochen, um verspätet und gemindert erst ab dem 5. und 6. Tage wieder fortgesetzt zu werden.

Das Bild wiederholt sich andeutungsweise in den Eiweißkurven (Abb. 20) und macht den Kausalzusammenhang zwischen der Aktivität des lymphatischen Systems und der Produktion von γ-Globulinen wahrscheinlich.

Das Neutrophilensystem zeigt bei den mit Kelfizin^R behandelten Kälbern gegenüber den anderen Gruppen eine deutlich erkennbare Depression.

Das Verhalten der Lymphozyten- und Neutrophilenwerte läßt vermuten, daß die bakteriostatische Wirkung der Medikamente für einige Zeit die Bakterien als Stimulans der Infektionsabwehr hemmt und damit diese selbst herabsetzt. Eine vorübergehende Schädigung der Abwehrsysteme ist wohl nicht anzunehmen.

Bei den Basophilen-, Eosinophilen- und Monozytenwerten sind die Unterschiede zwischen den Gruppen zu gering, um Folgerungen daraus abzuleiten.

Harnstoff- und Erythrozytenwerte weisen darauf hin, daß die Schadwirkung von Kelfizin^R etwas stärker ist als die von Sulmet^R. Aus den Neutrophilenwerten ist möglicherweise auf eine stärkere bakteriostatische Wirkung des Kelfizin^R zu schließen, obwohl nach der Sulmet^R-Applikation höhere und länger andauernde Blutspiegelwerte ermittelt wurden als nach der Verabreichung von Kelfizin^R.

Aus den Untersuchungsergebnissen darf jedoch nicht die Schlußfolgerung gezogen werden, daß beim klinisch erkrankten Kalb nach einer Behandlung mit Sulfonamiden ebenfalls mit ähnlich schwachen Reaktionen zu rechnen ist. Das bedarf weiterer Untersuchungen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt 30 Kälbern im Alter von einer Woche wurden zwei handelsübliche Sulfonamide (Sulmet^R und Kelfizin^R) intravenös bei zwei verschiedenen Dosierungen bzw. zwei unterschiedlichen Applikationsfolgen verabreicht und ihr Einfluß auf mögliche Veränderungen des Blutbildes und die Zusammensetzung des Blutes untersucht. Fünf Kälber dienten als Kontrolltiere.

Bei allen Tieren wurden 10 Blutparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Basophile, Eosinophile, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Harnstoff, Eiweiß) bestimmt, bis zum 9. Tage in täglichen, danach in größeren Abständen. Im Vergleich zu den Kontrolltieren konnten bei den behandelten Kälbern für die einzelnen Blutparameter signifikante Unterschiede ($p \leq 0.05$) nicht festgestellt werden. Dennoch waren bei einigen Parametern Veränderungen bzw. Tendenzen zu erkennen, die vermutlich auf die intravenöse Applikation der Sulfonamide zurückzuführen sind:

Der deutlichste Befund einer Schadwirkung der Sulfonamide zeigte sich in der Erhöhung des Harnstoffspiegels, wobei sie im Mittel bei den Kelfizin^R-Gruppen höher und anhaltender war als bei den Sulmet^R-Gruppen.

Die Erythrozytenzahlen der behandelten Tiere ließen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine deutlich fallende Tendenz erkennen, die wiederum nach der Kelfizin^R-Gabe stärker war als nach der Verabreichung von Sulmet^R.

Ebenso ist unter der Medikation der beiden Sulfonamide eine depressive Wirkung auf das Immun- und Abwehrsystem wahrscheinlich, da die Entwicklung der Lympho-

zytenpopulation bei den behandelten Gruppen sichtbar abgeschwächt verlief. Diese Tendenz war auch im Neutrophilensystem bei den mit Kelfizin^{R} behandelten Kälbern zu erkennen.

Bei einer Dosierung von 100 mg Sulmet^{R}/kg KGW bzw. 40 mg Kelfizin^{R}/kg KGW wurden für mindestens 24 Stunden p. appl. Sulfonamidblutspiegelwerte von > 5,55 mg/dl Blut bzw. > 2,5 mg/dl Blut gemessen. Die ermittelten Eliminationshalbwertzeiten betragen bei den angegebenen Dosierungen für das Sulmet^{R} 19 und für das Kelfizin^{R} 20 Stunden.

6. SUMMARY

Two commercial sulfonamides (SULMET^R and KELFIZIN^R) were administered intravenously to a total number of 30 healthy calves at the age of one week in two different dosages resp. sequences of two different applications and their influences on possible alterations to the blood-picture, and the composition of the blood was examined. Five calves served as control animals.

From all animals 10 blood-parameters (erythrocytes, haemoglobin, PCV-packed cell volume-, basophiles, eosinophiles, neutrophiles, lymphocytes, monocytes, urea, protein) were determined, up to the ninth day in daily, later on in larger intervals. In comparison to the control animals no significant differences ($p \leq 0.05$) in the individual blood parameters could be stated for the treated calves. And yet a few parameters showed alterations resp. tendencies, which are likely to be traced back to the intravenous application of the sulfonamides:

The most distinct result of a malign effect of these sulfonamides evidenced in the raise of the urea level, whereas in the average it was higher and longer lasting with the groups of KELFIZIN^R, than in the groups of SULMET^R.

The numbers of erythrocytes of the treated animals in comparison to the control animals showed a decreasing tendency, which again after the administering of KELFIZIN^R was stronger than after the application of SULMET^R.

Furthermore under the medication of either sulfonamide a depressive effect on the immune- and defense system

appears to be probable, since the development of the lymphocytes population among the treated groups occured visibly weakened. This tendency was also found in the neutrophiles system of the calves treated with KELFIZIN^R.

After a dosage of 100 mg SULMET^R/kg KGW resp. 40 mg KELFIZIN^R/kg KGW for a minimum period of 24 hours p. appl. levels of sulfonamide of < 5.5 mg/dl blood resp. < 2.5 mg/dl blood were measured. According to the declared dosages, the eliminationhalf-live for SULMET^R is 19 hours and for KELFIZIN^R 20 hours.

7.. LITERATURVERZEICHNIS

BENTHIEN, H-A. (1959):

Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des "Sulmet" bei Kälbern und Schweinen nach subcutaner, intramuskulärer und oraler Applikation.
Vet. med. Diss., FU Berlin

BENTZ, H. (1982):

Veterinärmedizinische Pharmakologie
VEB Gustav Fischer Verlag Jena

BERGER, M. (1973):

Sulfonamidapplikationen über einen Milchaustauscher bei gesunden Kälbern.
Vet. med. Diss., FU Berlin

BEVILL, R.F. u. W.G. HUBER (1977):

Sulfonamides in: Veterinary Pharmacology and Therapeutics
AMES: Iowa State University Press 894-911

BLOOD, D.C., J.A. HENDERSON u. O.M. RADOSTITS (1979):

Veterinary Medicine, 5. Aufl. Bailliere Tindall, London
Practical Antimicrobical Therapeutics 78-98

BOSTEDT, H., D. GÜNZLER, H. BONENGEL u. F. HOFER (1974):

Erfahrungsbericht über den Einsatz des Langzeitsulfonamids "Kelfizin" bei an verschiedenen Infektionen erkrankten landwirtschaftlichen Nutztieren.
Tierärztl. Umsch. 29, 676-685

CLARKE, E.G.C. u. M.L. CLARKE (1976):

Sulfonamides in: Veterinary Toxicology Baillière Tindall London, 169-172

CURCIO, L. u. A. TORRITI (1972):

Assorbimento ed escrezione di Kelfizina in varie specie animali. Il Farmaco - Edizione Practica 27, 225-235

DAVIS, S.F.M. u. S.B. KENDALL (1953):

Toxicity of sulfaquinoxaline (2 sulfanilamidoquinoxaline) for chickens.
Vet. Rec. 65, 85-89

DEHRMANN, K. (1962):

Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des langwirkenden Sulfonamides Sulfamethoxypyridazin "Lederkyn" bei Kälbern.
Vet. med. Diss., FU Berlin

DETWEILER, D.K. u. S.F. SCHEIDY (1953):

Sulfonamides
Adv. in Vet. Sci. 1, 75-136

DOMAGK, G. (1935):

Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen.
Dtsch. med. Wschr. 61, 250-253

DEUTSCHE VETERINÄR-MEDIZINISCHE GESELLSCHAFT (1976):

Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik.
Kalender für die tierärztliche Praxis, 83-102.
Beilage zu: Tierärztl. Prax. 4, 1976

FARQUHARSON, J. (1942):
The use of sulfonamides in the treatment of calf diphtherie.
J. Am. Vet. Med. Ass. 101, 88-93

FASSMANN, F. (1971):
Untersuchungen über die mikrobielle Aktivität von Trimethoprim und Sulfamethoxazol sowie einer Kombination beider Substanzen.
Med. Diss., Frankfurt/Main

FAUSTINI, R. u. M.A. VAGHI (1962):
Some pharmacologic properties of sulfamethoxypyridacine and a new sulfonamide, sulfapyracinemethoxyne, in calves.
Am. J. Vet. Res. 23, 58-63

FRANCIS, J. (1947):
Bacterial chemotherapy in Veterinary Medicine.
Vet. Rec. 59, 131-137

FREY, H.H. (1975):
Sulfonamide in: SCHEBITZ,H. u. W. BRASS
Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 268-283

GARNER, R.L. (1968):
Sulfonamide in: GARNERS Veterinärmedizinische Toxikologie.
Verlag G. Fischer Jena, 208-215

GASPARINI, G. (1971):
La Kelfizina, sulfamidico a basso dossagio.
Veterinaria,Rassegna di Informatione d'aggiornamento, 6.

GRATZL, E. (1958):

Sulfonamid- und Sulfontherapie in: WIRTH, D.
Lexikon der Therapie und Prophylaxe für Tierärzte
Urban und Schwarzenberg 2, 1260-1274

GREATOREX, J.C. (1954):

Studies on the hematology of calves from birth to one year of age.
Brit. Vet. J. 110, 120-138

GREATOREX, J.C. (1957):

Observations on the hematology of calves and various breeds of adult dairy cattle.
Brit. Vet. J. 113; 29-33, 65-70, 469-481

GYLSTORFF, J. u. D. TETTENBORN (1966):

Zur medikamentös bedingten Panmyelopathie des Huhnes.
Dt. Tierärztl. Wschr. 73, 420-422

HAPKE, H-J. (1975):

Toxikologie für Tiermediziner.
Enke Verlag, Stuttgart, 220-222

HAPKE, H-J. (1980):

Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis.
Enke Verlag, Stuttgart, 68-74

HAYES, A.F. u. G.M. WRIGHT (1949):

Outbreak of calf diphtheria controlled with sulfamethazine.
J. Am. Vet. Med. Ass. 114, 80-82

HEIDRICH, H.J. u. M. MÜLLING (1960):

Untersuchungen über die therapeutisch optimale Applikationsart und Dosierung von Sulmet bei Rindern, Kälbern und Schweinen durch Blutspiegelbestimmungen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit.
1. Mitteilung: Untersuchungen an Rindern.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 11, 205-209

HOLMAN, H.H. (1956):

Changes associated with age in the blood picture of calves and heifers.
Br. Vet. J. 112, 91-104

KABOTH, W. u. H. BEGEMANN (1977):

Blut in: O.H. GAUER, K. KRAMER, R. JUNG,
Physiologie des Menschen, Ba. 5
Urban u. Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore, 2. Auflage

KAYSER, G. (1958):

Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Sulmet bei Pferden nach intravenöser und oraler Applikation
Vet. med. Diss., FU Berlin

KRAATZ, F. (1965):

Untersuchungen über die Verträglichkeit und die Wirkstoffkonzentration im Vollblut, Blutplasma und Milch nach parenteralen und enteralen Gaben von Sulfamethylphenazol (18605-Ba-CIBA) beim Rind.
Vet. med. Diss., FU Berlin

LÜDECKE, F. (1963):

Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit von Sulfamethylphenazol bei Pferden nach intravenöser Applikation.
Vet. med. Diss., FU Berlin

MARKOFF, N.G. (1943):

Übersicht über die Veränderung des Blutes bei der Therapie mit Sulfamilamid und seinen Derivaten.
Schweiz. med. Wschr. 73, 656-662

MEYERS, F.H., JAWETZ, E. u. A. COLDFIEN (1975):

Lehrbuch der Pharmakologie.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 554-559

MÜLLING, M. (1959):

Untersuchungen über den SULMET-Spiegel beim Rind nach parenteraler und oraler Applikation unter besonderer Berücksichtigung der Verträglichkeit.
Vet. med. Diss., FU Berlin

MÜLLING, M. (1982):

Persönliche Mitteilungen

MÜLLING, M. u. H.A. BENTHIEN (1962):

Klinische Erfahrungen mit dem Sulfamethazin Sulmet bei der Behandlung verschiedener fieberhafter Erkrankungen der Rinder, Kälber, Schafe und Schweine.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 75, 63-66

MÜLLING, M. u. H.J. HENNING (1971):

Sulfamethazin- und Furazolidonapplikationen über einen Milchaustauscher bei gesunden Kälbern. Aufnahme, Verträglichkeit und Plasmakonzentrationen.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 84, 1-3

MÜLLING, M., F. KRAATZ u. W. RICHTER (1965):

Untersuchungen an Rindern, Kälbern und Schweinen nach Applikationen des Sulfonamids Sulfamethylphenylpyrazol (CIBA 186+5-Ba)-Verträglichkeit, Verhalten in Körperflüssigkeiten und therapeutischer Wert.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 78, 425-431

NEIPP, L., W. PADOWETZ, W. SACKMANN u. J. TRIPOD (1958):

Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung.
Schweiz. med. Wschr. 88, 835-839, 858-863

NIELSEN, P. u. F. RASMUSSEN (1977):

Half-live, apparent volume of distribution and protein-binding for some sulphonamides in cows.
Res. in Vet. Sci. 22, 205-208

NORDSTOGA, K., A. HEGEBOSTAD, G. LOFTSGARD u. H. STORMOKEN (1970):

Vesicle hemorrhages in male Aleutian mink caused by hypersensivity to sulfadimidine.
Act. Vet. Scan. 11, 481-483

NORTHEY, E.H. (1940):

Structure and chemotherapeutic activities of sulfanilamide derivatives.
Chem. Rev. 27, 85-197

POMSEL, F. (1980):

Hämatologische Normalwerte beim Rind in Abhängigkeit von Alter und Trächtigkeit.
Eine Auswertung der Literatur
Vet. med. Diss., FU Berlin

QUERNHORST, J.H. (1958):

Behandlungsversuche mit dem Sulfamethazin-Präparat "Sulmet" (Cyanamid GmbH) bei verschiedenen Krankheiten des Rindes.
Vet. med. Diss. Hannover

REHM, W.F. u. J. RIEDER (1964):

Untersuchungen zur Frage eines therapeutisch wirksamen Blutspiegels bei zwei Sulfonamiden (Sulfamethazin und Sulfadimethoxin).
Arch. Exp. Vet. Med. 19, 807-812

ROSENBERGER, G. (1978):

Krankheiten des Rindes.
P. Parey Verlag, Berlin u. Hamburg, 1223-1224, 1358-1359

SACHS, L. (1980):

Angewandte Statistik.
Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York

SANGER, V.L., H. YACOWITZ u. E.N. MOORE (1956):

Micropathological changes in an experimental hemorrhagic syndrome of chickens fed sulfaquinoxaline and suggested cause of the disease.
Amer. J. Vet. Res. 17, 766-770

SAUTTER, J.H. u. H.H. HOYT (1957):

Sulfonamide intoxication in a steer.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 130, 18-22

SCHALM, O.W., N.C. JAIN u. E.J. CARROLL (1975):

Veterinary hematology 3. Auflage.
Lea and Febiger, Philadelphia

SCHEIDY, S.F. u. E.K. TILLSON (1947):

Concentration of sulfadiacine, sulfameracine and sulfamethacine in the blood of cattle.
Vet. Med. 42, 252-254

SCHNELLER, G.H., N.E. FOSS u. G.F. SULLIVAN (1948):

Sulfonamides in Veterinary Medicine.
Calco Technical Bulletin Nr. 723

SCHRÖDER, C.R., M. WELSH, R.L. BURKHARDT u. F.L. SANGER (1949):

Sulfamethacine blood concentrations in calves.
Am. J. Vet. Res. 10, 63-65

SINELL, H.J. (1954):

Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Supronal bei Pferden.
Vet. med. Diss., FU Berlin

SOHN, E. (1966):

Vergleichende Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt in Blut, Plasma und Gewebe bei Rindern, Kälbern, Schweinen und Ferkeln nach Applikation von Sulfadimethoxin.
Vet. med. Diss., FU Berlin

STABLEFORTH, A.W. u. S.L. HIGGNET (1942):

Sulfanilamide in animals - dosage and tolerance -
Vet. Rec. 54, 525-532

STOWE, C.M., A.L. ARONSON u. K. JOHNSON (1958):

The pharmacology of sulfabrommethacine, a new long-acting sulfonamide, in cattle.
Amer. J. Vet. Res. 19, 345-353

THORP. W.T.S. u. J.F. SHIGLEY (1942):

Sulfaguanidin therapy for calf scours.
Vet. Med. 37, 210-213

TREFONEL, J., F. NITTI u. D. BOUVET (1935):

Activité du p-Aminophenylsulfamide sur les infections streptococciques experimentales de la souris et du lapin.
C. R. Soc. Biol. 120, 756-758

VÖLKER, R. (1950):

FRÖHNER'S Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte.
Enke Verlag, Stuttgart, 188-193

WALTER, A.M. u. HEILMEYER (1975):

Antibiotika-Fibel.
Thieme Verlag, Stuttgart, 110-148

8. TABELLENANHANG

(Tabellarische Zusammenstellung aller ermittelten Blutwerte für jeweils ein Kalb, insgesamt für 35 Kälber der einen Kontroll- und sechs Versuchsgruppen)

Kalb Nr. 284	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8,16	7,850	11,2	37,0	1	-	16	81	2	16,16	7,25	-
	6 Std	7,10	7,350	10,6	36,0	-	1	12	75	12	17,37	6,79	-
Präparat:	1	7,76	7,950	10,5	37,0	2	-	15	79	4	20,00	7,06	-
ohne	2	7,32	10,300	9,6	35,0	-	-	21	76	3	15,49	6,98	-
	3	7,01	8,450	9,9	34,5	1	1	51	46	1	15,90	6,40	-
	4	8,21	9,100	11,2	39,0	-	1	24	73	2	16,41	7,18	-
Dosis :	5	8,18	9,400	11,1	41,0	2	2	22	70	4	13,85	7,02	-
---	6	7,71	8,950	10,7	39,0	1	-	27	72	2	9,53	7,53	-
	7	7,28	8,300	9,9	37,0	1	1	24	76	-	13,28	7,05	-
	8	7,83	7,900	11,2	36,5	-	2	29	69	-	11,42	7,29	-
	9	7,99	7,800	10,3	38,0	1	3	15	81	-	10,19	7,45	-
	13	7,73	7,200	10,0	37,0	-	7	10	83	-	14,87	7,12	-
Kontroll-	16	8,10	4,500	9,4	35,0	-	4	12	84	-	13,23	7,21	-
gruppe	20	7,74	6,600	8,5	34,0	-	3	29	60	1	20,50	6,76	-
	23	6,94	8,600	8,7	34,0	-	2	23	75	-	15,80	6,68	-

Kalb Nr. 286	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
Präparat: ohne	0	6, 52	4, 700	9, 5	31, 0	1	-	27	60	12	18, 46	6, 08	-
	6 Std.	6, 74	6, 800	9, 5	31, 0	-	-	26	67	7	14, 74	5, 58	-
	1	6, 40	6, 200	8, 9	30, 0	-	-	14	83	3	15, 00	5, 77	-
	2	7, 17	6, 900	8, 6	29, 0	-	-	18	76	6	15, 49	5, 97	-
	3	6, 35	3, 600	9, 2	29, 0	-	-	20	80	-	19, 49	5, 62	-
	4	7, 75	7, 100	8, 1	28, 5	1	-	38	56	5	17, 69	6, 08	-
Dosis : ---	5	7, 10	10, 900	8, 9	31, 0	-	-	19	81	-	20, 77	5, 62	-
	6	6, 17	9, 400	8, 9	31, 0	-	-	36	63	1	20, 33	5, 50	-
	7	6, 58	7, 000	8, 8	29, 5	-	-	39	61	-	25, 33	5, 67	-
	8	5, 98	9, 250	8, 2	29, 0	1	-	40	59	-	25, 97	5, 67	-
	9	6, 53	7, 650	8, 2	28, 5	2	-	23	73	2	17, 93	5, 71	-
	13	5, 71	6, 350	7, 6	26, 5	-	-	20	79	1	19, 12	5, 59	-
Kontroll-gruppe	16	6, 10	5, 750	7, 4	26, 5	-	1	26	71	3	13, 23	5, 59	-
	20	6, 12	4, 500	6, 4	27, 0	1	1	23	74	1	18, 75	5, 83	-
	23	5, 75	4, 700	6, 7	24, 0	-	-	33	65	1	19, 24	5, 99	-

Kalb Nr. 324	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	6,94	7,150	11,6	33,0	-	-	15	84	1	27,38	5,99	-
	6 Std.	6,96	7,700	11,3	33,0	-	-	18	80	2	26,21	5,83	-
Präparat:	1	7,78	9,450	11,2	34,0	-	-	43	56	1	30,00	5,91	-
ohne	2	6,78	11,300	9,9	31,0	-	1	59	39	1	22,16	4,82	-
	3	7,30	9,800	11,1	31,0	-	3	28	68	1	17,46	4,98	-
	4	8,91	12,700	11,1	32,0	-	1	45	54	-	16,34	5,51	-
Dosis :	5	8,04	16,500	11,3	33,5	-	-	48	50	2	18,16	5,90	-
---	6	9,08	14,400	11,1	33,5	-	3	33	64	-	10,36	6,19	-
	7	8,76	12,900	10,4	32,0	-	1	35	64	-	9,07	6,84	-
	8	9,14	12,350	11,5	34,0	-	-	40	60	-	13,14	6,51	-
	9	7,68	8,000	10,7	32,0	-	1	30	69	-	14,72	6,19	-
	13	8,33	11,600	10,4	31,0	-	-	31	68	1	15,71	6,14	-
	16	8,38	9,500	10,0	28,0	-	4	38	55	3	21,12	5,63	-
Kontroll-	20	7,76	11,600	9,7	30,0	-	1	40	59	-	13,39	6,24	-
gruppe	23	10,63	8,150	9,6	29,0	-	6	17	76	1	14,27	6,29	-

Kalb Nr. 325	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
Präparat: ohne	0	9, 54	11, 400	15, 1	45, 0	-	2	32	66	-	10, 58	4, 94	-
	6 Std.	11, 31	10, 100	15, 3	46, 5	-	-	28	72	-	8, 63	5, 27	-
	1	10, 78	12, 800	14, 4	44, 0	-	-	27	73	-	9, 28	5, 45	-
	2	10, 54	11, 400	14, 4	43, 5	-	2	44	53	1	10, 41	5, 04	-
	3	10, 69	10, 050	15, 1	46, 0	-	2	40	58	-	11, 94	5, 27	-
	4	9, 39	9, 100	14, 1	44, 0	-	3	40	57	-	16, 11	5, 22	-
Dosis : ---	5	9, 97	12, 300	14, 1	42, 0	-	3	28	69	-	12, 22	5, 31	-
	6	8, 72	16, 050	13, 4	40, 0	1	8	32	56	3	11, 19	5, 73	-
	7	9, 97	17, 750	13, 3	40, 0	-	2	31	67	-	11, 41	5, 36	-
	8	8, 62	14, 200	11, 8	38, 0	1	1	31	65	2	10, 56	4, 26	-
	9	8, 41	12, 850	11, 4	37, 0	-	4	44	52	-	8, 16	3, 60	-
	13	8, 89	14, 550	12, 1	36, 0	-	5	20	75	-	14, 66	4, 86	-
Kontroll-gruppe	16	7, 96	12, 800	12, 1	36, 0	-	7	27	66	-	12, 57	4, 95	-
	20	8, 22	19, 750	11, 4	33, 0	-	9	22	66	1	14, 27	5, 35	-
	23	7, 63	6, 700	10, 3	28, 0	-	7	15	78	-	11, 04	5, 05	-

Kalb Nr. 326	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	7,81	6,400	12,5	38,0	-	3	8	89	-	8,85	5,36	-
	6 Std.	7,87	7,850	13,0	39,0	-	2	19	79	-	9,71	5,64	-
Präparat:	1	7,68	7,250	12,4	36,5	1	1	16	79	3	7,99	5,50	-
ohne	2	7,29	7,850	13,6	38,0	2	1	13	81	3	11,90	5,31	-
	3	7,85	5,450	12,3	36,5	1	1	11	87	-	13,06	5,17	-
	4	7,24	6,250	11,9	35,0	-	2	21	77	-	13,98	5,13	-
Dosis :	5	7,26	8,950	12,1	37,5	-	-	15	82	1	11,38	5,45	-
---	6	7,77	7,850	11,5	34,0	-	1	13	86	-	9,41	4,57	-
	7	8,33	11,950	11,0	33,0	-	-	12	84	4	9,76	5,17	-
	8	7,07	7,800	10,3	30,0	-	-	11	88	1	12,96	4,11	-
	9	6,65	9,300	10,1	32,0	-	-	9	91	-	8,88	4,16	-
	13	8,98	9,950	10,6	32,0	-	-	25	75	-	16,95	4,91	-
Kontroll-	16	9,28	9,800	11,9	35,0	-	1	25	74	-	9,26	4,95	-
gruppe	20	8,11	8,300	10,9	34,0	-	-	25	75	-	11,37	5,08	-
	23	10,12	7,200	12,0	35,0	-	-	17	81	2	7,64	4,65	-

Kalb Nr. 282	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	7,34	11,350	10,6	35,0	1	-	2	96	1	16,58	5,22	-
	6 Std.	5,92	6,500	9,2	33,0	1	1	17	79	2	15,37	6,75	12,71
Präparat:	1	7,55	12,700	9,4	33,0	1	-	21	75	3	13,71	6,04	6,68
SULMET	2	6,72	11,350	8,9	32,0	-	1	30	64	5	15,26	8,32	2,85
	3	5,77	9,750	8,5	30,0	2	-	18	74	6	13,19	8,94	0,40
	4	6,41	8,000	8,5	29,5	-	1	35	59	5	13,05	6,86	-
Dosis :	5	5,28	8,650	8,0	29,0	1	-	40	57	2	12,59	5,69	-
100 mg/kg	6	5,76	9,950	8,3	30,0	-	-	24	70	6	15,58	5,97	-
	7	6,42	12,100	8,6	28,0	1	1	27	66	-	14,21	5,38	-
	8	6,03	9,650	8,3	29,0	1	1	13	79	6	13,03	5,62	-
	9	6,54	12,050	6,7	27,0	1	-	33	64	2	15,11	4,80	-
	13	5,74	9,550	7,5	27,0	1	2	19	75	3	18,11	6,24	-
	16	5,67	7,050	7,4	28,0	-	3	18	79	-	21,24	5,91	-
Versuchs-	20	5,48	7,150	6,4	25,0	1	3	21	75	-	14,48	6,32	-
gruppe 1	23	6,40	7,150	6,7	24,0	-	7	36	56	1	17,37	4,92	-

Kalb Nr. 358	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	12, 59	15, 150	15, 8	47, 0	-	1	23	76	-	11, 13	5, 33	-
	6 Std.	11, 31	23, 800	14, 5	44, 0	-	-	39	57	4	11, 90	2, 26	11, 94
Präparat:	1	11, 86	16, 550	14, 5	43, 0	-	1	51	48	-	16, 61	2, 21	6, 43
SULMET	2	9, 95	11, 900	14, 4	43, 0	-	-	60	40	-	15, 24	5, 04	2, 85
	3	10, 83	13, 150	14, 0	42, 0	-	1	47	48	4	9, 29	5, 57	0, 30
	4	10, 46	11, 800	14, 6	43, 0	-	-	24	74	2	9, 21	5, 23	-
Dosis :	5	9, 69	9, 200	14, 6	43, 0	2	-	48	50	-	7, 01	5, 57	-
100 mg/kg	6	10, 47	7, 350	14, 3	43, 0	-	-	58	38	4	9, 20	5, 62	-
	7	9, 52	11, 250	13, 4	40, 0	1	-	23	76	-	8, 95	7, 63	-
	8	9, 16	10, 350	12, 9	38, 0	-	1	41	58	-	8, 57	5, 71	-
	9	7, 98	10, 850	13, 0	38, 0	-	3	30	66	-	7, 86	5, 86	-
	13	9, 85	8, 700	13, 1	36, 0	2	6	44	48	-	11, 16	5, 09	-
	16	9, 78	14, 450	12, 3	40, 0	1	7	46	46	-	14, 26	5, 33	-
Versuchs-	20	10, 49	6, 150	12, 7	33, 0	-	9	44	37	-	10, 07	6, 05	-
gruppe 1	23	9, 54	8, 200	12, 9	39, 0	2	-	57	41	-	11, 25	6, 68	-

Kalb Nr. 368	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	5,83	7,150	8,7	25,0	-	-	32	68	-	13,02	6,14	-
	6 Std.	6,17	9,500	8,3	23,0	-	2	37	60	1	13,95	5,76	11,76
Präparat:	1	6,61	11,400	8,2	23,0	-	1	38	61	-	13,02	6,19	5,73
SULMET	2	6,88	13,500	8,1	22,0	-	-	49	51	-	17,53	5,47	1,88
	3	5,45	10,300	7,4	20,0	-	-	48	52	-	16,37	5,38	0,39
	4	5,54	13,200	7,0	19,0	-	-	56	44	-	13,79	5,81	-
Dosis :	5	5,46	6,750	7,0	20,0	2	1	59	38	-	16,95	5,95	-
100 mg/kg	6	5,08	8,750	7,0	19,0	2	1	77	20	-	12,14	5,95	-
	7	5,17	7,770	7,2	21,0	-	-	59	41	-	13,97	6,42	-
	8	5,53	7,350	6,7	19,0	-	-	65	35	-	17,01	6,63	-
	9	5,04	6,350	6,9	18,0	1	-	43	56	-	15,92	6,47	-
	13	5,69	5,900	6,5	18,0	1	-	37	60	2	16,58	6,57	-
Versuchs-	16	4,34	5,400	5,5	16,0	-	-	39	58	3	17,90	5,43	-
gruppe 1	20	4,56	5,850	5,4	16,0	-	-	58	42	-	21,13	6,00	-
	23	5,36	7,000	6,1	17,0	-	1	50	49	-	13,07	6,42	-

Kalb Nr. 369	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	9,36	12,500	12,2	37,0	-	-	50	47	3	13,49	6,62	-
	6 Std.	8,03	12,400	11,1	33,0	-	-	52	48	-	13,49	6,00	12,18
Präparat:	1	8,17	13,250	11,4	33,0	-	-	36	63	1	11,16	6,19	5,96
SULMET	2	7,14	8,700	10,6	32,0	-	-	44	55	1	14,55	6,19	1,65
	3	6,96	8,350	10,4	31,0	1	-	30	67	2	11,40	5,57	0,23
	4	6,94	7,950	10,0	28,0	-	-	38	60	2	11,61	5,95	-
Dosis :	5	6,43	4,050	9,4	27,0	1	-	59	36	4	12,83	5,90	-
100 mg/kg	6	7,10	4,400	9,7	27,0	-	-	54	46	-	11,91	6,05	-
	7	6,75	7,000	9,2	27,0	-	-	42	54	4	11,91	5,69	-
	8	7,36	5,850	9,7	30,0	-	1	56	43	-	14,71	6,31	-
	9	7,55	3,650	10,1	28,0	2	2	42	52	2	16,16	6,99	-
	13	7,04	4,050	8,9	26,5	1	1	21	74	3	15,86	6,47	-
Versuchs-	16	6,27	5,950	8,1	24,0	-	2	35	60	3	17,63	5,90	-
gruppe 1	20	5,73	4,050	8,0	23,0	-	4	32	64	-	16,17	6,31	-
	23	7,04	5,450	8,5	26,0	-	2	29	62	7	11,13	6,52	-

Kalb Nr. 389	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	9,58	9,600	11,5	36,0	-	1	45	53	1	12,20	7,20	-
	6 Std.	8,62	11,100	11,3	35,0	-	1	60	34	5	10,24	6,57	11,51
Präparat:	1	7,87	9,700	11,2	33,0	-	-	58	37	5	8,29	7,25	7,19
SULMET	2	9,19	12,400	11,1	33,0	-	-	48	52	-	9,36	6,78	2,41
	3	8,15	16,200	10,3	31,0	1	1	56	32	10	10,16	6,83	0,58
	4	7,99	12,500	9,3	30,0	-	-	46	45	1	9,20	6,83	-
Dosis :	5	6,52	8,600	9,5	29,0	-	-	70	24	6	17,84	5,35	-
100 mg/kg	6	7,09	9,200	10,2	31,0	2	-	60	32	6	14,60	5,27	-
	7	7,44	11,450	10,1	31,0	-	-	56	44	-	11,62	5,44	-
	8	8,07	10,550	10,0	30,0	-	-	39	59	2	10,64	5,48	-
	9	6,93	8,400	9,5	30,0	1	-	33	62	4	12,34	5,53	-
	13	7,67	4,300	9,2	29,0	-	2	42	55	1	13,61	5,31	-
	16	9,95	8,850	9,5	29,0	-	3	27	70	-	7,44	4,92	-
Versuchs-	20	6,52	4,150	8,2	24,0	-	3	38	55	4	9,62	5,09	-
gruppe 1	23	7,58	6,250	8,3	27,0	-	2	41	57	-	11,30	5,18	-

Kalb Nr. 388	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8, 55	15, 800	11, 2	35, 0	-	-	53	47	-	20, 00	5, 43	-
	6 Std.	8, 77	15, 700	10, 7	31, 0	-	-	45	55	-	23, 17	5, 69	7, 21
Präparat:	1	7, 67	12, 500	10, 6	31, 0	-	-	32	64	4	19, 02	5, 16	2, 58
KELFIZIN	2	7, 23	11, 450	9, 8	30, 0	-	-	55	45	-	15, 06	4, 90	0, 51
	3	6, 98	9, 250	9, 9	29, 0	-	-	47	51	2	17, 18	4, 80	-
	4	7, 81	9, 650	9, 6	28, 0	-	-	32	68	-	16, 93	5, 16	-
Dosis :	5	7, 04	5, 250	9, 2	27, 0	-	-	57	42	1	17, 84	4, 19	-
40 mg/kg	6	7, 46	10, 050	9, 7	29, 0	-	-	37	61	2	14, 06	4, 36	-
	7	7, 51	10, 450	10, 3	30, 0	-	-	34	66	-	16, 49	4, 31	-
	8	7, 10	9, 150	9, 7	29, 0	1	-	29	67	3	10, 64	4, 45	-
	9	7, 54	10, 300	9, 4	27, 0	-	-	32	63	5	13, 55	4, 27	-
	13	8, 21	7, 500	9, 2	29, 0	-	3	29	47	1	15, 47	4, 27	-
	16	7, 34	10, 850	7, 9	24, 0	-	1	41	56	2	8, 18	4, 58	-
Versuchs-	20	5, 51	7, 000	6, 3	22, 0	1	-	34	64	1	13, 02	4, 79	-
gruppe 2	23	5, 74	11, 850	7, 4	22, 0	-	-	42	58	-	15, 23	4, 79	-

Kalb Nr. 406	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	9, 17	9, 600	12, 7	37, 0	-	-	7	91	2	29, 62	6, 30	-
	6 Std.	9, 72	13, 650	12, 5	36, 0	-	1	17	75	7	29, 96	5, 66	5, 99
Präparat:	1	8, 90	13, 500	12, 3	35, 0	-	-	14	86	-	28, 81	6, 30	2, 93
KELFIZIN	2	9, 98	11, 200	12, 1	35, 0	-	-	11	87	2	50, 91	3, 89	0, 83
	3	10, 12	10, 800	11, 5	33, 0	-	-	13	82	6	21, 86	5, 57	0, 30
	4	10, 01	15, 400	11, 7	36, 0	-	-	7	93	-	20, 08	8, 46	-
Dosis :	5	9, 50	9.900	10, 8	34, 0	1	1	47	49	2	19, 27	5, 61	-
40 mg/kg	6	8, 40	9, 500	10, 6	32, 0	-	4	45	45	6	13, 17	6, 00	-
	7	9, 57	16, 900	11, 0	33, 0	-	-	45	50	5	16, 83	6, 22	-
	8	7, 70	8, 450	10, 6	31, 0	-	1	24	70	5	15, 37	4, 14	-
	9	7, 66	11, 250	10, 1	29, 0	-	-	20	76	4	15, 61	5, 66	-
	13	8, 17	7, 950	10, 4	31, 0	1	-	16	81	2	13, 84	5, 69	-
Versuchs-	16	8, 63	8, 900	9, 7	27, 0	-	-	2	28	-	17, 50	5, 73	-
gruppe 2	20	8, 10	7, 600	9, 2	27, 0	1	1	38	60	-	13, 66	6, 58	-
	23	7, 35	11, 800	9, 1	27, 0	-	-	17	82	1	13, 85	5, 82	-

Kalb Nr. 407	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	14,18	11,350	14,1	52,0	-	-	61	39	-	10,00	6,35	-
	6 Std.	12,73	7,100	15,4	50,0	-	-	56	41	3	10,00	6,95	6,41
Präparat:	1	11,82	5,500	13,8	50,0	-	1	35	58	6	12,44	7,43	2,60
KELFIZIN	2	11,12	7,550	15,4	50,0	-	-	31	63	5	12,20	8,07	0,83
	3	10,87	7,950	14,2	48,0	-	-	53	44	3	12,05	5,60	-
	4	10,52	9,150	14,0	47,0	1	-	41	58	-	11,82	5,73	-
	5	12,31	5,050	14,9	48,0	-	-	9	89	2	15,54	5,78	-
Dosis :	6	11,75	7,150	14,7	48,0	-	1	23	76	-	17,05	6,04	-
40 mg/kg	7	13,02	8,500	14,7	49,0	-	-	40	60	-	15,45	5,38	-
	8	12,06	9,950	14,7	47,0	1	1	37	51	10	14,27	5,24	-
	9	11,56	9,600	14,6	47,0	-	-	45	55	-	19,99	5,73	-
	13	10,90	6,300	13,9	45,0	1	1	16	81	1	11,71	7,91	-
	16	11,13	10,450	13,8	46,0	1	-	35	64	-	9,36	5,51	-
Versuchs-	20	10,84	5,800	12,8	41,0	-	-	24	74	2	13,26	6,84	-
gruppe 2	23	10,90	9,150	12,6	42,0	1	1	29	69	-	10,71	5,60	-

Kalb Nr. 462	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	7,31	13,500	7,8	34,0	-	-	67	33	-	13,66	6,24	-
	6 Std.	7,91	10,100	9,9	31,0	-	-	70	30	-	18,05	5,56	6,43
Präparat:	1	8,11	7,750	9,9	30,0	-	-	51	50	-	18,05	5,76	2,72
KELFIZIN	2	6,98	7,300	10,0	30,0	-	1	32	67	-	29,00	5,66	0,88
	3	6,41	6,850	8,8	29,0	-	-	56	44	-	28,85	4,59	-
	4	6,26	5,650	8,8	28,0	-	-	62	38	-	37,24	6,05	-
Dosis :	5	6,57	9,400	8,5	27,0	-	-	55	44	1	23,07	5,46	-
40 mg/kg	6	6,24	5,600	8,3	27,0	1	-	18	80	1	25,52	4,54	-
	7	6,67	3,650	8,7	27.0	1	-	37	62	-	19,02	4,68	-
	8	6,97	6,650	8,6	26,0	-	2	30	68	-	21,33	5,17	-
	9	6,87	6,250	8,2	24,0	-	-	33	66	1	21,92	4,88	-
	13	6,28	5,200	8,7	27,0	-	-	44	56	-	18,54	3,71	-
	16	6,82	7,550	8,3	25,0	-	-	50	47	3	21,72	5,07	-
Versuchs-	20	6,05	6,300	7,7	22,0	-	-	23	77	-	14,04	5,56	-
gruppe 2	23	6,52	6,500	7,6	22,0	-	1	40	59	-	18,46	5,12	-

Kalb Nr. 464	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	7,09	7,100	9,3	26,0	-	1	43	56	-	7,07	8,49	-
	6 Std.	7,30	2,800	9,0	27,0	2	-	7	91	-	8,44	6,24	6,56
Präparat:	1	6,47	2,450	8,8	25,0	-	-	33	67	-	11,95	5,90	2,88
KELFIZIN	2	6,97	2,700	8,6	24,0	-	1	25	73	1	12,92	5,76	0,88
	3	7,22	3,400	8,8	27,0	-	-	7	93	-	13,43	5,66	-
	4	7,40	4,000	8,8	27,0	-	-	35	65	-	19,06	5,76	-
Dosis :	5	7,31	13,150	9,2	29,0	-	-	77	23	-	24,37	10,34	-
40 mg/kg	6	6,25	8,950	8,4	24,0	-	1	66	32	1	29,27	4,15	-
	7	6,15	6,050	8,1	22,0	-	-	37	62	1	18,22	6,44	-
	8	5,12	6,150	7,5	21,0	-	-	49	51	-	15,11	6,39	-
	9	5,91	4,700	8,2	22,0	-	-	37	63	-	18,36	5,02	-
	13	6,40	3,600	7,3	21,0	-	-	33	66	1	13,33	4,98	-
	16	6,25	4,300	7,7	22,0	-	1	52	47	-	16,16	5,95	-
Versuchs-	20	5,29	3,100	4,8	18,0	1	1	37	61	-	12,21	6,05	-
gruppe 2	23	6,08	3,500	6,7	18,0	1	4	15	80	-	10,09	5,37	-

Kalb Nr. 280	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	6,51	8,350	8,9	31,5	1	-	5	92	2	14,39	6,00	-
	6 Std.	5,67	7,350	7,8	28,5	-	-	23	77	-	13,17	6,33	25,40
Präparat:	1	6,32	7,250	7,9	29,0	-	1	20	79	-	14,88	5,46	6,12
SULMET	2	5,82	8,400	7,9	29,0	2	1	33	64	-	18,88	5,55	1,79
	3	5,63	7,950	7,7	27,0	1	-	45	49	5	16,29	5,34	0,21
	4	5,72	10,050	7,0	25,5	1	-	43	49	7	15,00	5,70	-
Dosis :	5	4,71	11,000	6,7	23,0	1	-	38	60	1	15,00	5,61	-
200 mg/kg	6	5,21	7,600	6,4	23,0	-	2	40	58	-	17,14	5,42	-
	7	4,77	8,200	6,4	23,0	-	1	46	49	4	15,28	5,69	-
	8	4,71	6,150	6,0	22,0	-	2	36	60	2	15,79	4,76	-
	9	5,45	6,400	6,2	23,0	-	2	44	50	4	10,82	5,69	-
	13	5,44	6,450	6,4	24,0	-	-	38	62	-	12,09	5,42	-
Versuchs-	16	5,02	7,950	5,9	23,0	-	-	53	47	-	11,13	5,79	-
gruppe 3	20	5,64	6,100	5,7	23,0	4	1	47	47	1	18,05	5,71	-
	23	5,79	4,550	5,2	23,0	-	1	46	52	1	9,45	5,91	-

Kalb Nr. 283	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	6, 84	11, 100	10, 2	35, 0	-	-	62	37	1	19, 02	4, 80	-
	6 Std.	5, 59	7, 450	8, 9	31, 5	-	1	30	68	1	21, 46	4, 47	22, 16
Präparat:	1	6, 66	10, 400	9, 2	33, 0	-	-	54	40	6	22, 44	5, 38	11, 25
SULMET	2	6, 94	8, 650	9, 2	32, 5	-	-	36	59	5	23, 02	5, 88	3, 27
	3	6, 04	5, 300	8, 6	29, 0	1	1	41	56	1	23, 02	5, 75	0, 53
	4	5, 65	5, 050	8, 0	29, 0	1	-	15	82	2	19, 14	5, 30	
Dosis :	5	4, 99	5, 550	7, 4	25, 0	2	-	36	54	8	15, 00	5, 42	-
200 mg/kg	6	5, 59	5, 000	7, 3	26, 0	-	-	43	56	1	9, 64	5, 30	-
	7	5, 77	6, 300	7, 5	25, 5	1	-	33	60	6	7, 79	5, 11	-
	8	4, 75	4, 950	6, 8	25, 0	1	1	22	75	1	8, 69	4, 72	-
	9	5, 34	5, 150	6, 8	25, 0	1	-	28	70	1	9, 35	5, 42	-
	13	4, 83	4, 450	7, 1	25, 0	2	-	14	79	5	9, 53	5, 15	-
Versuchs-	16	4, 73	2, 550	5, 5	19, 0	2	-	9	86	3	15, 66	5, 91	-
gruppe 3	20	5, 27	2, 450	5, 0	18, 0	1	1	10	88	-	13, 54	5, 83	-
	23	5, 24	3, 900	4, 9	20, 0	2	1	15	80	1	13, 70	5, 71	-

Kalb Nr. 328	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	7, 79	9, 700	11, 9	35, 5	-	7	19	74	-	10, 83	6, 84	-
	6 Std.	7, 33	9, 050	11, 1	34, 0	1	5	37	54	3	6, 10	6, 88	20, 00
Präparat:	1	7, 87	11, 400	10, 8	32, 0	1	-	36	63	-	7, 88	6, 65	10, 32
SULMET	2	7, 11	14, 550	10, 8	33, 0	-	2	41	56	1	8, 57	6, 47	3, 71
	3	7, 09	14, 400	8, 5	28, 0	-	1	48	51	-	10, 04	5, 64	0, 93
	4	7, 48	14, 100	9, 4	32, 0	-	2	33	65	-	7, 44	5, 87	-
Dosis :	5	8, 55	8, 750	10, 3	30, 0	-	-	50	50	-	9, 84	6, 33	-
200 mg/kg	6	8, 62	10, 400	9, 7	28, 0	1	7	52	39	1	10, 08	6, 42	-
	7	6, 49	15, 500	9, 4	27, 0	1	3	50	46	-	9, 36	5, 96	-
	8	8, 61	15, 800	9, 8	30, 0	-	3	39	60	-	9, 16	6, 51	-
	9	7, 82	15, 000	9, 6	29, 0	-	3	37	59	1	9, 67	6, 29	-
	13	6, 57	6, 550	9, 7	29, 0	-	4	42	52	2	7, 98	6, 29	-
	16	7, 81	17, 000	9, 2	27, 0	-	7	54	37	2	10, 25	6, 15	-
Versuchs-	20	7, 55	16, 250	8, 6	27, 0	-	-	65	34	1	28, 26	6, 00	-
gruppe 3	23	9, 43	13, 700	9, 2	30, 0	1	3	39	57	-	11, 57	5, 63	-

Kalb Nr. 355	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8, 80	8, 650	11, 7	34, 0	-	1	20	72	7	9, 53	5, 70	-
	6 Std	9, 35	10, 850	11, 4	32, 0	-	-	29	71	-	10, 40	6, 05	18, 54
Präparat:	1	8, 50	9, 400	11, 0	31, 0	-	1	40	59	-	9, 68	6, 20	10, 23
SULMET	2	9, 48	13, 150	12, 1	34, 0	-	-	26	74	-	6, 09	6, 35	4, 18
	3	9, 93	9, 400	11, 1	32, 0	1	1	39	59	-	9, 78	5, 80	1, 46
	4	10, 10	10, 550	11, 0	32, 0	-	1	42	56	1	9, 44	6, 35	0, 21
Dosis :	5	7, 68	11, 250	10, 5	30, 0	-	-	24	76	-	8, 71	7, 10	-
200 mg. kg	6	8, 80	14, 500	10, 5	29, 0	-	-	54	46	-	7, 07	5, 95	-
	7	7, 80	11, 600	10, 1	29, 0	-	-	54	46	-	9, 30	6, 40	-
	8	8, 51	10, 150	10, 0	28, 0	-	-	47	53	-	8, 31	5, 47	-
	9	7, 30	6, 550	9, 7	28, 0	1	-	33	66	-	8, 23	5, 47	-
	13	7, 00	16, 300	8, 7	25, 0	-	1	34	65	-	24, 30	5, 57	-
	16	7, 04	8, 850	8, 5	25, 0	1	-	18	81	-	10, 40	5, 42	-
Versuchs-	20	6, 37	12, 200	8, 4	24, 0	-	-	34	66	-	12, 62	5, 52	-
gruppe 3	23	6, 25	15, 400	8, 3	24, 0	-	-	48	52	-	13, 44	5, 42	-

Kalb Nr. 357	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8,41	7,700	11,5	34,0	-	1	42	54	3	12,10	5,57	-
	6 Std.	9,14	13,250	11,8	35,0	-	-	19	78	3	11,65	5,57	12,46
Präparat:	1	9,27	19,950	11,6	34,0	-	-	43	54	3	17,36	6,05	6,36
SULMET	2	7,74	14,100	10,8	33,0	-	-	28	72	-	17,66	5,14	2,32
	3	8,48	11,450	10,5	31,0	-	1	36	63	-	11,67	4,70	0,63
	4	9,18	14,800	10,6	31,0	1	-	37	62	-	9,68	4,99	-
Dosis :	5	7,98	5,450	9,8	28,0	2	-	55	42	1	15,48	4,75	-
200 mg/kg	6	9,04	7,000	10,3	30,0	1	-	50	49	-	8,23	5,47	-
	7	7,68	12,650	9,6	28,0	-	-	42	57	1	12,09	4,99	-
	8	6,77	12,550	9,9	29,0	-	-	36	64	-	12,38	5,57	-
	9	8,29	11,900	9,5	28,0	-	-	19	81	-	9,19	5,47	-
	13	6,32	4,950	8,9	26,0	1	2	34	62	1	12,33	5,66	-
Versuchs-	16	6,89	8,600	8,7	24,0	1	3	19	77	-	11,88	6,00	-
gruppe 3	20	6,73	4,150	8,0	22,0	-	-	45	52	3	11,45	6,31	-
	23	6,60	18,250	8,2	24,0	1	-	86	13	-	23,36	6,99	-

Kalb Nr. 334	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8,05	13,200	10,0	27,0	-	-	32	68	-	8,70	3,92	-
	6 Std.	7,70	13,700	9,3	26,0	-	1	47	52	-	11,00	3,70	10,12
Präparat:	1	6,41	12,800	9,0	25,0	-	1	44	53	2	6,75	4,06	3,83
KELFIZIN	2	6,13	10,000	9,3	25,0	-	-	27	73	-	13,28	4,48	0,65
	3	8,07	11,050	9,0	25,0	-	-	45	55	-	14,43	4,09	0,14
	4	6,05	7,200	8,4	22,0	-	-	51	49	-	15,37	3,83	-
Dosis :	5	6,42	7,600	7,9	22,0	-	-	48	52	-	15,87	3,83	-
80 mg/kg	6	6,64	10,050	8,7	23,0	-	1	40	59	-	13,39	5,70	-
	7	6,96	12,550	8,5	23,0	-	-	45	55	-	15,28	4,22	-
	8	7,34	13,800	8,8	26,0	-	-	55	42	-	12,43	4,31	-
	9	7,75	10,300	8,5	23,0	-	-	23	77	-	15,49	4,83	-
	13	8,17	12,350	8,1	24,0	-	-	38	64	-	27,51	4,52	-
Versuchs-	16	6,89	12,500	8,1	23,0	-	-	26	74	-	16,12	4,43	-
gruppe 4	20	6,42	11,150	7,9	24,0	-	-	26	71	2	13,39	4,61	-
	23	6,37	11,600	7,6	22,0	-	-	35	65	-	22,56	5,57	-

Kalb Nr. 336	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8,66	10,800	12,9	38,0	1	1	43	49	6	6,29	5,53	-
	6 Std.	9,05	10,400	12,4	34,0	-	-	40	59	1	9,50	5,40	10,17
Präparat:	1	8,31	11,500	12,0	33,0	-	-	44	56	-	8,50	5,40	4,20
KELFIZIN	2	8,38	8,900	12,2	30,0	1	-	45	50	4	4,67	5,61	1,08
	3	9,43	10,200	12,2	34,0	-	-	34	65	1	6,79	5,70	0,14
	4	7,69	9,150	11,2	34,0	1	3	71	25	-	9,92	5,09	-
Dosis :	5	8,46	9,850	11,6	31,0	-	3	53	43	-	6,69	5,18	-
80 mg/kg	6	7,99	10,600	11,6	28,0	1	2	31	66	-	8,68	5,18	-
	7	9,16	10,200	11,5	34,0	-	1	48	51	-	11,60	5,31	-
	8	10,04	8,000	11,6	35,0	-	1	42	57	-	8,36	5,70	-
	9	9,44	9,250	10,1	30,0	1	6	34	59	-	11,31	5,48	-
	13	9,12	10,750	10,4	29,0	-	-	43	57	-	15,55	4,96	-
Versuchs-	16	9,31	13,150	11,5	33,0	-	-	56	44	-	12,09	5,52	-
gruppe 4	20	7,70	15,200	10,0	28,0	1	-	57	39	3	10,85	5,48	-
	23	8,48	7,750	10,0	28,0	1	3	26	70	-	18,46	5,61	-

Kalb Nr. 351	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu. $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8, 82	11, 800	13, 1	40, 5	1	3	32	64	-	7, 23	4, 16	-
	6 Std.	10, 06	12, 750	11, 8	35, 0	-	2	29	69	-	7, 23	4, 06	11, 10
Präparat:	1	8, 91	10, 000	11, 6	34, 5	-	1	24	75	-	8, 30	4, 16	5, 09
KELFIZIN	2	8, 30	10, 350	11, 4	33, 0	-	-	25	76	-	5, 98	4, 27	1, 31
	3	8, 40	9, 050	10, 0	31, 0	-	4	27	68	-	10, 00	5, 22	-
	4	9, 18	8, 150	10, 0	31, 0	-	2	24	74	-	8, 97	5, 22	-
Dosis :	5	7, 75	9, 650	10, 8	32, 0	-	1	31	68	-	8, 41	5, 06	-
80 mg/kg	6	8, 55	14, 250	10, 5	32, 0	-	1	35	64	-	5, 61	5, 85	-
	7	8, 55	11, 500	10, 4	30, 5	-	3	27	70	-	6, 52	5, 75	-
	8	8, 32	11, 850	10, 7	30, 0	-	2	44	54	-	6, 46	4, 27	-
	9	7, 63	15, 700	10, 3	29, 0	-	-	30	70	-	7, 50	6, 12	-
	13	8, 21	14, 000	9, 4	27, 0	-	1	29	70	-	10, 52	5, 02	-
Versuchs-	16	9, 31	9, 950	10, 1	30, 0	-	2	26	72	-	10, 33	5, 41	-
gruppe 4	20	7, 42	12, 700	9, 0	25, 0	-	1	38	60	1	8, 07	5, 37	-
	23	7, 62	14, 800	8, 9	23, 0	-	-	44	56	-	6, 96	5, 07	-

Kalb Nr. 352	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	11,32	6,550	14,1	43,0	-	-	31	68	1	7,13	5,76	-
	6 Std.	9,82	5,600	12,7	39,0	-	-	35	64	1	7,67	6,49	10,74
Präparat:	1	9,36	7,550	12,3	36,0	-	-	33	65	2	10,83	6,10	4,66
KELFIZIN	2	9,58	5,150	12,8	37,0	1	-	32	64	3	12,40	6,44	0,97
	3	9,14	5,750	12,0	36,0	-	-	21	79	-	11,5	5,66	0,21
	4	9,12	6,600	11,3	34,0	-	-	33	64	2	10,08	5,46	-
Dosis :	5	9,15	7,400	11,5	29,0	1	2	21	76	-	10,76	5,27	-
80 mg/kg	6	8,41	9,750	11,6	34,0	1	-	30	69	-	6,24	5,37	-
	7	9,07	10,350	11,3	33,0	-	1	39	60	-	9,13	5,17	-
	8	9,74	10,600	12,1	36,0	-	1	48	49	2	9,71	5,39	-
	9	9,49	14,500	12,0	36,0	-	3	72	23	-	19,43	6,20	-
	13	9,14	9,350	10,8	31,0	-	1	54	45	-	10,40	5,75	-
Versuchs-	16	8,51	5,450	11,0	32,0	2	7	31	60	-	9,78	5,40	-
gruppe 4	20	7,46	3,750	10,5	31,0	-	2	25	73	-	10,16	5,18	-
	23	8,31	5,000	10,2	30,0	-	-	31	69	-	11,85	4,80	-

Kalb Nr. 353	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	10,78	13,250	13,6	41,0	1	-	42	57	-	11,51	7,00	-
	6 Std.	10,31	14,800	11,9	35,0	1	-	41	58	-	11,60	6,24	10,42
Präparat:	1	10,28	11,400	13,2	41,0	1	-	50	49	-	6,84	6,63	4,42
KELFIZIN	2	9,89	11,750	13,6	40,0	-	-	44	56	-	8,21	7,37	1,10
	3	11,15	15,300	13,4	39,0	1	1	44	54	-	7,65	6,20	0,18
	4	11,13	14,300	13,8	41,0	-	2	31	67	-	8,26	6,49	-
Dosis :	5	10,66	12,750	13,5	40,0	2	1	48	49	-	9,93	6,85	-
80 mg/kg	6	8,37	10,500	11,6	35,0	1	-	19	80	-	13,60	5,80	-
	7	8,91	12,450	13,4	39,0	-	1	50	49	-	13,60	6,15	-
	8	10,97	13,600	12,1	36,0	-	5	29	63	3	13,21	5,70	-
	9	9,98	11,150	11,2	33,0	1	4	30	65	-	13,00	5,85	-
	13	11,59	8,400	12,4	36,0	-	2	41	51	-	13,54	5,80	-
Versuchs-	16	10,75	9,900	11,7	35,0	1	1	35	63	-	16,74	6,40	-
gruppe 4	20	8,52	8,100	11,1	33,0	1	1	44	54	-	15,24	5,80	-
	23	7,87	7,800	9,3	27,0	1	-	37	62	-	10,16	5,08	-

Kalb Nr. 512	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	9,09	8,000	12,1	38,0	-	-	28	69	3	20,09	5,39	-
	6 Std.	9,22	7,650	12,4	39,0	1	-	21	76	2	18,72	5,47	9,81
Präparat:	1	9,36	12,850	12,0	38,0	1	-	40	56	3	22,85	5,71	4,99
SULMET	2	8,71	9,000	11,4	34,0	-	-	41	59	-	27,52	4,20	6,47
	3	8,28	8,500	11,1	34,0	-	-	31	67	2	22,38	3,51	6,73
	4	9,05	9,650	11,9	36,0	2	-	46	51	1	15,48	5,22	6,59
Dosis :	5	8,76	5,050	11,6	35,0	1	-	37	61	1	29,31	4,74	5,98
100 mg/kg	6	8,65	5,550	11,0	33,0	1	-	35	63	1	16,95	5,55	0,12
täglich bis	7	8,26	5,600	10,6	33,0	1	-	26	72	1	16,95	5,14	0,09
incl. 4. Tag	8	7,78	7,900	10,5	33,0	-	-	32	68	-	17,67	4,61	-
	9	7,46	8,450	9,9	29,0	-	-	41	58	1	15,24	5,63	-
	10	8,62	8,600	10,1	30,0	-	1	34	65	-	11,63	5,92	-
Versuchs-	11	7,29	7,850	9,7	29,0	-	-	17	82	1	12,58	7,14	-
gruppe 5	12	6,88	3,400	9,7	29,0	2	-	36	60	2	17,90	4,65	-
	13	7,33	3,000	9,8	29,0	4	-	19	74	3	18,65	4,74	-
	14	7,86	6,450	9,6	28,0	1	3	10	85	1	14,87	5,34	-

Kalb Nr. 513	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8,09	6,950	12,9	39,0	-	-	23	72	5	10,17	5,76	-
	6 Std.	9,15	7,300	13,3	40,0	-	-	22	73	5	12,11	6,57	9,47
Präparat:	1	8,40	10,000	12,5	36,0	-	1	36	63	-	15,96	6,69	4,36
SULMET	2	9,25	9,950	12,1	36,0	-	-	37	57	4	19,82	4,49	5,71
	3	10,43	13,100	14,6	42,0	-	-	58	36	6	54,75	6,20	7,28
	4	9,19	13,750	12,7	39,0	-	-	60	33	7	81,77	5,92	8,33
Dosis :	5	7,81	12,100	10,5	30,0	-	-	50	47	3	59,54	5,22	6,54
100 mg/kg	6	8,03	12,150	11,5	33,0	-	-	51	43	6	55,88	5,51	0,11
täglich bis incl. 4. Tag	7	8,09	12,350	12,0	35,0	1	-	50	45	4	32,52	5,55	—
	8	7,45	12,000	11,0	34,0	1	-	28	71	-	18,36	4,09	-
	9	9,51	11,500	10,7	32,0	-	-	32	67	1	13,07	5,47	-
	10	7,02	10,150	10,6	31,0	-	-	32	65	3	10,70	6,78	-
Versuchs-	11	5,85	9,900	9,7	28,0	-	-	36	64	-	10,89	6,69	-
gruppe 5	12	6,47	9,500	10,1	30,0	-	-	43	56	1	12,10	5,80	-
	13	6,32	6,250	9,7	33,0	-	-	44	55	1	16,13	6,04	-
	14	6,72	6,500	9,8	29,0	1	-	15	84	-	15,63	5,14	-

Kalb Nr. 525	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	10,31	10,550	13,5	41,0	1	-	43	56	-	14,52	7,67	-
	6 Std.	9,26	11,480	13,5	41,0	1	1	38	57	3	12,66	5,67	12,04
Präparat:	1	10,13	10,050	13,1	40,0	-	-	38	59	3	15,00	6,25	6,82
SULMET	2	9,63	10,200	12,6	38,0	1	3	46	48	2	16,06	5,33	8,19
	3	9,57	8,950	12,5	37,0	-	1	52	43	3	11,10	5,04	9,49
	4	9,91	11,300	12,2	38,0	-	-	34	64	2	12,28	6,00	10,88
Dosis :	5	8,90	10,100	11,8	37,0	-	1	49	50	-	10.69	5,21	10,46
100 mg/kg	6	9,25	9,800	11,9	35,0	-	2	52	44	2	10,56	4,96	10,09
täglich bis incl. 4. Tag	7	8,94	12,250	11,0	33,0	-	-	52	46	1	11,12	6,00	3,94
	8	8,25	9,750	11,0	33,0	-	3	35	62	-	10,00	5,67	0,99
	9	7,86	6,150	10,8	32,0	2	8	25	60	5	13,04	5,46	-
	10	8,42	6,080	11,0	32,0	3	1	30	62	4	8,87	5,46	-
Versuchs-	11	8,45	9,150	10,5	31,0	-	4	17	74	5	12,52	5,38	-
gruppe 5	12	8,80	8,300	10,9	33,0	1	3	14	81	1	8,57	5,09	-
	13	8,06	10.300	10,4	29,0	-	6	22	70	2	12,37	4,83	-
	14	8,66	10,700	10,7	30,0	2	5	6	86	1	11,34	5,17	-

Kalb Nr. 528	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	7,21	9,850	12,5	35,0	-	-	40	60	-	14,52	6,16	-
	6 Std.	8,31	10,600	12,3	35,0	4	-	22	72	2	10,31	4,42	12,30
Präparat:	1	9,76	9,900	13,0	37,0	-	-	32	65	3	15,00	5,26	7,52
SULMET	2	8,33	7,700	12,4	37,0	1	-	46	49	4	18,43	5,33	9,07
	3	9,00	6,400	11,9	36,0	-	1	47	51	1	15,12	5,04	10,65
	4	8,15	9,600	11,7	33,0	1	1	48	49	1	14,41	5,29	11,67
Dosis :	5	7,40	8,750	11,3	32,0	1	2	32	64	1	13,02	4,33	11,02
100 mg/kg	6	7,83	9,400	11,7	32,0	-	1	59	36	4	12,72	4,21	12,06
täglich bis	7	8,50	8,500	10,9	31,0	-	1	51	45	3	13,97	5,58	4,76
incl. 4. Tag	8	8,00	10,500	11,1	31,0	1	-	23	74	2	11,09	5,17	1,18
	9	7,83	5,550	10,8	31,0	3	-	33	61	3	7,57	3,96	0.09
	10	8,06	9,750	10,8	31,0	1	-	40	55	4	18,00	4,63	–
Versuchs-	11	6,95	9,600	10,3	28,0	-	-	18	78	4	19,04	4,75	-
gruppe 5	12	7,03	8,350	10,1	33,0	-	-	23	75	2	13,09	3,83	-
	13	7,41	11,600	10,0	28,0	1	-	26	69	4	23,42	4,21	-
	14	7,30	13,450	9,9	29,0	-	-	69	30	1	29,53	4,83	-

Kalb Nr. 345	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	10,77	7,250	12,6	39,0	-	-	24	75	2	10,08	4,18	-
	6 Std.	8,87	5,050	12,4	40,0	1	-	19	75	5	10,34	5,11	9,93
Präparat:	1	9,99	7,700	12,8	38,0	-	-	24	73	3	17,07	4,87	4,80
SULMET	2	8,00	8,250	12,0	36,0	-	-	27	70	3	10,88	3,39	5,73
	3	9,30	6,750	11,7	35,0	1	-	66	28	5	20,00	3,93	5,17
	4	7,98	7,450	11,8	36,0	3	-	50	40	7	15,17	5,61	5,73
Dosis :	5	9,53	15,000	11,5	35,0	1	-	48	48	3	15,86	5,41	6,33
100 mg/kg	6	7,39	13,300	10,9	33,0	2	-	53	44	1	10,76	5,95	2,27
täglich bis	7	8,52	14,200	10,9	32,0	-	2	42	51	3	10,27	6,39	0,39
incl. 4. Tag	8	8,25	13,000	10,2	30,0	2	1	40	55	2	9,47	5,46	-
	9	8,00	11,750	10,6	32,0	-	1	38	59	2	10,34	5,26	-
	10	6,84	5,450	9,5	29,0	-	3	43	52	2	9,68	7,42	-
	11	7,27	5,550	9,3	27,0	1	1	35	61	2	15,73	5,70	-
Versuchs-	12	6,59	7,300	9,1	26,0	2	1	28	66	3	13,55	6,20	-
gruppe 5	13	8,18	6,800	9,5	28,0	-	1	37	62	-	16,12	4,97	-
	14	8,91	7,400	9,2	27,0	-	-	34	65	1	20,83	6,44	-

Kalb Nr. 546	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	8, 81	6, 650	10, 7	31, 0	1	1	14	80	4	7, 90	7, 87	-
	6 Std.	8, 86	7, 450	10, 7	31, 0	1	2	26	69	2	7, 76	7, 52	4, 47
Präparat:	1	8, 63	9, 350	10, 5	30, 0	-	-	24	75	1	9, 31	7, 43	1, 50
KELFIZIN	2	5, 79	4, 360	10, 1	29, 0	-	-	56	43	1	11, 61	8, 56	1, 52
	3	6, 14	4, 560	10, 3	29, 0	2	2	34	59	3	11, 13	8, 66	1, 77
	4	6, 46	6, 250	10, 4	28, 0	1	2	11	85	1	12, 34	8, 80	2, 40
Dosis :	5	7, 30	6, 750	9, 4	27, 0	-	1	16	83	-	10, 16	8, 21	1, 89
40 mg/kg	6	5, 69	7, 250	8, 6	24, 0	-	3	21	76	-	15, 56	8, 07	0, 52
täglich bis incl. 4. Tag	7	7, 09	7, 650	8, 8	25, 0	-	5	22	72	1	12, 40	9, 14	-
	8	6, 82	9, 450	8, 5	24, 0	-	1	40	59	-	11, 69	6, 44	-
	9	7, 59	4, 900	8, 7	25, 0	-	2	48	48	2	12, 00	6, 00	-
	10	7, 04	4, 300	8, 7	24, 0	-	3	36	60	1	16, 00	5, 70	-
Versuchs-	11	6, 73	5, 900	8, 4	24, 0	-	3	13	83	1	21, 00	6, 49	-
gruppe 6	12	7, 05	5, 450	8, 5	23, 0	-	-	30	70	-	14, 74	6, 18	-
	13	7, 27	7, 950	8, 4	24, 0	1	2	26	70	1	13, 72	6, 18	-
	14	7, 20	5, 450	8, 0	23, 0	1	3	35	61	-	11, 38	5, 78	-

Kalb Nr. 569	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	9,49	12,800	12,1	36,0	-	4	21	72	3	24,31	7,34	-
	6 Std.	8,62	11,400	10,8	32,0	1	1	41	52	5	22,24	6,63	4,75
Präparat:	1	8,37	11,850	11,1	31,0	3	1	32	62	2	17,59	6,90	1,68
KELFIZIN	2	8,21	12,000	12,1	32,0	1	2	30	62	6	16,70	6,98	2,24
	3	8,12	13,550	10,3	31,0	-	-	43	57	-	22,70	6,67	6,67
	4	7,59	14,250	9,6	28,0	-	1	48	49	-	18,81	6,54	1,87
Dosis :	5	6,94	9,400	9,3	28,0	1	-	63	32	4	18,65	6,36	1,71
40 mg/kg	6	7,43	5,400	9,3	29,0	3	1	38	55	3	23,45	6,45	0,39
täglich bis	7	6,84	8,700	9,8	29,0	1	-	25	74	-	22,94	6,76	-
incl. 4. Tag	8	7,40	12,650	9,0	28,0	-	-	26	69	5	19,74	6,94	-
	9	6,95	9,800	8,6	24,0	-	-	50	44	8	30,54	6,45	-
	10	7,25	10,050	8,5	25,0	-	-	25	74	1	27,30	6,63	-
Versuchs-	11	7,19	11,050	7,2	22,0	-	1	22	77	-	25,80	6,63	-
gruppe 6	12	6,56	7,150	8,3	24.0	-	-	16	81	3	33,51	6,25	-
	13	6,65	7,100	8,6	26,0	-	-	33	62	5	30,95	6,25	-
	14	6,23	9,300	7,8	23,0	-	-	32	68	-	33,83	6,33	-

Kalb Nr. 570	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	9,17	8,750	9,7	35,0	2	1	15	74	8	14,74	7,16	-
	6 Std.	9,05	9,650	9,4	28,0	1	-	40	48	11	16,55	6,54	5,21
Präparat:	1	6,93	4,500	9,2	27,0	-	1	5	87	7	12,16	6,99	6,99
KELFIZIN	2	8,15	6,900	9,0	26,0	-	-	19	79	3	13,79	6,85	3,00
	3	7,62	9,650	9,6	28,0	1	1	40	46	12	20,00	6,90	3,20
	4	7,22	11,800	8,9	26,0	1	1	23	74	1	16,02	6,77	2,88
Dosis :	5	6,13	8,300	8,1	24,0	4	-	50	41	5	16,64	6,40	2,63
40 mg/kg	6	6,38	7,500	7,9	24,0	1	-	51	45	3	17,65	6,31	0,69
täglich bis	7	6,43	9,950	8,1	24,0	3	2	16	72	7	19,16	6,63	-
incl. 4. Tag	8	6,72	9,100	8,1	24,0	2	-	22	75	1	18,16	7,08	-
	9	7,73	9,300	7,9	24,0	-	-	36	59	5	18,16	6,67	-
	10	6,46	9,500	7,9	23,0	1	1	29	69	-	20,70	7,48	-
Versuchs-	11	6,18	8,520	6,1	19,0	1	1	36	62	-	21,60	7,08	-
gruppe 6	12	6,73	6,600	7,7	22,0	1	-	31	68	-	21,38	6,04	-
	13	7,28	6,550	8,3	24,0	-	1	43	55	1	17,23	6,46	-
	14	6,33	8,150	7,3	21,0	2	1	18	78	1	21,70	6,42	-

Kalb Nr. 586	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	11, 58	9, 850	15, 5	48, 0	-	4	35	61	-	15, 71	6, 70	-
	6 Std.	9, 57	9, 150	15, 1	44, 0	-	4	36	58	2	16, 43	6, 33	5, 56
Präparat:	1	12, 84	13, 500	15, 0	47, 0	-	-	34	62	4	12, 86	6, 58	2, 32
KELFIZIN	2	12, 67	9, 650	14, 1	45, 0	1	1	17	80	1	16, 34	6, 20	3, 16
	3	10, 93	10, 500	14, 4	43, 0	-	2	32	65	1	22, 42	6, 25	3, 85
	4	11, 60	16, 750	14, 3	44, 0	-	2	24	69	5	15, 60	6, 83	3, 43
Dosis :	5	11, 60	8, 900	13, 8	40, 0	1	9	26	52	8	19, 83	6, 38	2, 72
40 mg/kg	6	11, 00	9, 000	13, 0	42, 0	-	8	29	61	2	19, 32	5, 88	0, 55
täglich bis incl. 4. Tag	7	11, 83	12, 850	13, 8	41, 0	1	7	38	54	-	18, 81	6, 63	-
	8	10, 88	17, 750	13, 3	39, 0	-	7	29	57	7	19, 88	6, 58	-
	9	10, 11	11, 400	13, 2	39, 0	2	7	23	67	1	15, 12	6, 71	-
	10	10, 23	12, 400	12, 9	40.0	-	9	20	61	5	13, 17	7, 34	-
Versuchs-	11	10, 90	14, 800	13, 7	40, 0	-	9	36	48	6	15, 12	6, 47	-
gruppe 6	12	9, 25	11, 350	12, 5	40, 0	-	3	38	53	6	17, 66	6, 28	-
	13	9, 75	7, 860	12, 5	33, 0	1	7	48	39	5	18, 15	5, 84	-
	14	10, 22	11, 450	12, 0	37, 0	-	9	34	57	1	16, 45	6, 16	-

Kalb Nr. 587	Zeit Tage	Ery $10^{12}/l$	Leu $10^{9}/l$	Hb g/dl	Ht %	Differentialblutbild %					Ha mg/dl	Ew g/dl	Sulf. mg/dl
						Ba	Eo	N	Ly	Mo			
	0	11,88	9,050	13,8	43,0	-	-	44	55	1	20,84	5,75	-
	6 Std.	9,48	8,200	13,6	42,0	-	-	43	50	7	20,71	6,04	4,56
Präparat:	1	9,98	11,400	12,0	38,0	1	-	44	53	2	19,29	5,54	4,01
KELFIZIN	2	9,61	10,250	12,6	38,0	-	1	32	64	3	21,32	6,08	6,08
	3	10,78	10,950	11,8	35,0	1	3	26	68	2	27,16	6,08	2,49
	4	12,51	8,600	12,3	37,0	-	-	19	72	9	18,48	6,88	2,49
Dosis :	5	9,60	2,800	11,6	35,0	1	5	38	53	3	17,29	5,79	2,26
40 mg/kg	6	9,47	3,300	11,4	36,0	-	1	31	67	1	21,86	6,63	0,55
täglich bis	7	9,70	6,600	11,3	35,0	-	2	15	79	4	17,54	5,63	-
incl. 4. Tag	8	9,81	10,600	11,6	33,0	1	3	32	60	4	21,22	5,63	-
	9	9,78	8,000	11,6	34,0	1	9	10	79	-	15,62	5,46	-
	10	8,45	7,050	11,9	35,0	1	8	20	61	10	14,88	6,39	-
Versuchs-	11	9,07	7,850	11,7	35,0	1	8	19	69	3	17,36	5,53	-
gruppe 6	12	8,91	6,400	10,4	34,0	-	8	36	50	6	16,69	5,49	-
	13	7,56	3,950	10,6	33,0	1	8	24	62	5	18,23	5,80	-
	14	9,06	8,450	10,8	34,0	-	9	19	63	5	17,18	5,56	-

Zum Abschluß dieser Arbeit danke ich
Herrn Priv.-Doz. Dr. C.C. M e r c k
für die Übernahme dieser Arbeit und
seine kollegiale Hilfestellung.

Mein Dank gilt außerdem
Herrn Prof. Dr. H. N i e p a g e
- Institut für Experimentelle Pathologie -
und Frau Dr. G. A r n d t - Fachrichtung Biometrie -
sowie allen Angehörigen der Klinik für
Klauentierkrankheiten, insbesondere
Frau I. W i n d i s c h und
Herrn H. W i e m a n n,
die mir bei der Durchführung der
Versuche und der Gestaltung der
Arbeit behilflich waren.

Mein besonderer Dank gebührt meinem
verehrten Lehrer
Herrn Prof. Dr. Max M ü l l i n g
für die Auswahl des Themas und seine
jederzeit väterliche, freundschaftliche
Unterstützung bis zu seinem Ableben
am 23.11.1982.

Lebenslauf

Am 18. August 1948 wurde ich, Bernhard Gehrel Schmidt, als Sohn des Landwirts Hajo Schmidt und seiner Ehefrau Berta Schmidt in Asel bei Wittmund (Ostfriesland) geboren.

Meine Reifeprüfung bestand ich erfolgreich am 29. Mai 1968 an der Niedersächsischen Heimschule in Esens.

Das Studium der Tiermedizin nahm ich mit Beginn des Sommersemesters 1970 an der Freien Universität in Berlin auf und schloß es mit der Tierärztlichen Prüfung am 13. Januar 1976 erfolgreich ab. Die Approbation als Tierarzt wurde mir am 27. Januar 1976 vom Senator für Gesundheit und Umweltschutz in Berlin erteilt.

Bis September 1976 war ich als freier Mitarbeiter in einer Großtierpraxis in Ostfriesland tätig. Vom 1. Oktober 1976 bis zum 31. Juli 1982 arbeitete ich als Wissenschaftlicher Assistent an der Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde der Freien Universität Berlin. Während dieser Zeit war ich vom 1. März 1981 bis zum 31. Dezember 1981 von der Freien Universität Berlin an die Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Ankara/Türkei entsandt.

Seit dem 15. Dezember 1982 bin ich als angestellter Amtstierarzt beim Veterinäramt Harburg der Hansestadt Hamburg tätig.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen